

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik der Freien
Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm BROSIG

KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR PHOSPHATTHERAPIE DES HARNSTEINLEIDENS

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Fritz Meier

aus Berlin

1969

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik der Freien
Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm BROSIG

KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR PHOSPHATTHERAPIE DES HARNSTEINLEIDENS

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Fritz Meier

aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Hans Heinz N a u m a n n

Referent: Professor Dr. med. Arne-Andreas K o l l w i t z

Korreferent: Professor Dr. med. Hans-Joachim D u l c e



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 22. September 1969

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
B. Theoretischer Teil	
I. Historischer Rückblick	2
II. Experimentelle Grundlagen	3
1. Die Senkung der Ca-Ausscheidung und andere Elektrolytveränderungen im Harn unter Phos- phattherapie mit	
a) Phytin ^R	3
b) Orthophosphat	4
2. Vermehrte Ausscheidung von Inhibitoren der Kristallisation von Ca-Salzen unter Phosphat- therapie	6
a) Polyphosphate	6
b) Pyrophosphat	7
III. Bisherige Therapieerfolge	12
1. Modellversuche an Ratten	12
2. Ergebnisse der Phosphattherapie beim Menschen	13
a) therapeutische Erfolge mit Phytin ^R	13
b) therapeutische Erfolge mit Orthophosphaten	15
IV. Problemstellung	
C. Experimenteller Teil	
I. Elektrolytveränderungen im Harn unter Phosphat- therapie:	20
Versuchsanordnung, Methodik und Ergebnisse	
1. Selbstversuche	20
a) Sørensen-Puffer	20
b) Phytin ^R	26
2. Versuche an Ca-Harnsteinkranken und gesunden Kontrollpersonen	27
a) Reducto ^R	28
b) Phos 256	30
II. Pyrophosphatausscheidung im Harn bei Phosphaturie nach Gluconsäurelactongabe im Selbstversuch	38
III. Diskussion der experimentellen Untersuchungen	39
D. Zusammenfassung	45
E. Schrifttum	47



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548622_0098

A. Einleitung

=====

Die seit 1955 durch Henneman u. Carroll eingeführte Phosphattherapie bietet die Möglichkeit, calciumhaltige Harnsteine konservativ zu behandeln. Nach Gabe von phosphorhaltigen Verbindungen soll eine Vergrößerung bestehender Oxalat- und Phosphatsteine verhindert werden. Außerdem hat sich die Phosphattherapie zur Prophylaxe von calciumhaltigen Steinrezidiven bewährt.

Neben den allgemein therapeutischen Maßnahmen beim Harnsteinleiden, wie Erhöhung der Diurese, Einstellung des Harn-pH-Wertes und Infektbehandlung, sahen ältere Autoren wie Henneman bei der Phosphattherapie die Senkung der Calcium-Ausscheidung im Harn, des harnsteinbildenden Kations, als ursächlich für die klinischen Erfolge an. Die oral zugeführten Phosphate bilden mit dem Calcium im Darm unlösliche, nicht resorbierbare Salze, die mit dem Stuhl ausgeschieden werden. Eine verminderte Ca-Ausscheidung im Harn ist die Folge.

Die Versuche von Howard ließen im Harn von Gesunden Kristallisationshemmer von Ca-Salzen vermuten, die bei Steinkranken in nicht ausreichender Konzentration vorliegen und unter Phosphattherapie vermehrt ausgeschieden würden. Fleisch konnte einen derartigen Inhibitor der Ca-Harnsteingenese als anorganisches Pyrophosphat identifizieren und bei der Phosphattherapie einen Anstieg der Pyrophosphat-Ausscheidung im Harn von 100 % feststellen.

Phosphate werden als organische Verbindungen, zum Beispiel als Phytin^R, dem Natriumsalz der Inosithexaphosphorsäure, oder in Form anorganischer Phosphatpuffer gegeben. Für die Phosphattherapie sind organische und anorganische Phosphate als gleichwertig zu betrachten, da sie im Darm durch Esterasen zu Orthophosphat gespalten werden.

B. Theoretischer Teil

=====

I. Historischer Rückblick:

Untersuchungen über die Wirkung des Phytins vor Beginn der Phosphattherapie

Phytin ist das neutrale Natriumsalz der Inosithexaphosphorsäure, des Phosphorreservestoffes der grünen Pflanze, welches aus dem Getreide gewonnen wird. Die Reindarstellung aus den Samen zahlreicher Pflanzen gelang 1903 Posternak (1, 2). Im Phytin, das konzentriert in den Aleuronkörnern vorkommt, sind nahezu 90 % des gesamten Phosphorgehaltes der Pflanze enthalten.

1925 beobachtete Mellanby (3), daß gewisse Getreidearten einen anticalcifizierenden Faktor enthielten, der bei jungen Hunden und Ratten Rachitis hervorrief und die Verkalkung der Zähne bei Hunden verzögerte (4). Die rachitogene Wirkung von Hafermehl, Mais oder Vollkornweizenmehl war größer, als wenn nur Weizenmehl oder Reis verfüttert wurde, obwohl der Phosphor- und Calciumgehalt im Weizenmehl und Reis geringer waren.

Bruce und Callow (5) konnten 1934 das Phytin für die rachitogene Wirkung des Korns verantwortlich machen. Sie verglichen bei 4 Monate alten rachitischen Ratten bei calciumreicher (2 %), phosphatarmer Kost die Knochenverkalkung: Diese war größer bei Verfütterung von Hafermehl wegen des höheren Phosphorgehaltes als bei einer Mais- oder Mais-Weizenmehlkost, jedoch geringer, wenn man das Phosphordefizit im Weizen und Mais durch Na_2HPO_4 ersetzte. Nach Hydrolyse des Phytins im Hafermehl durch Kochen mit 1%iger HCl zu anorganischen Phosphat war kein Unterschied in der Knochenverkalkung zwischen Hafermehlkost und der aus Mais, Weizenmehl und Na_2HPO_4 -Zusatz bestehenden Kost erkennbar. Bruce und Callow nahmen an, das im Getreide zu 50 - 80 % in Form von Phytin vorliegende Phosphat (Koehler 1926, 6) könne vom Darm nicht resorbiert werden. Die Rachitis sei eine Folge des Phosphatmangels.

Starkenstein (7) hatte 1910 an Hand seiner Untersuchungen über organisches Phosphat im menschlichen Harn vermutet, daß Phytin nur zu einem sehr kleinen Teil im Darm resorbiert werde. 1913 fand Plimmer (8) keine Spaltung des Phytins durch Darmextrakte von Carnivoren und Herbivoren. Dennoch findet eine teilweise Hydrolyse des Phytins im Darm statt. Bakterien, z.B. E. Coli, können nicht nur das Phytin zu anorganischem Phosphat und Inositol spalten, sondern Inosit auch zu Milchsäure zerlegen (7). Andererseits ist in der menschlichen Nahrung ebenfalls vielfach Phytase vorhanden. Adler (9) konnte 1916 Phytase aus Malz durch Fällung mit Alkohol und Aussalzen mit Ammoniumsulfat gewinnen. Ebenso ist Phytase in der Hefe enthalten, wodurch Phytin beim Backvorgang weitgehend zerstört wird (10). Im Getreide wird Phytase während der Keimung aktiviert. Henneman nahm eine intestinale Phytase an (11). Nach Nicolaysen und Njaa (12) werden 75 - 85 % des Phytins im Darm von Ratte, Schwein und Mensch durch Esterasen gespalten.

McCance u. Widdowson (13) wiesen darauf hin, daß der Phosphoranteil des Weizenmehls im Vergleich zum ganzen Korn geringer sei, da die Kleie stark phytinhaltig ist. Mit dem Grad der Ausmahlung stieg der Phytin Gehalt des Weizenmehls an: Bei 70 % Ausmahlung

lagen 15 %, bei 90 % Ausmahlung 55 % des Phosphors als Phytinphosphor vor (14).

Bei jungen Hunden erzeugten Harrison u. Mellanby (15) 1939 Rachitis, indem sie ihnen Phytat zum Futter hinzusetzten. Durch Kochen mit verdünnter HCl wurde das Phytin im Weizen gespalten und verlor in Abhängigkeit von der chemischen Hydrolyse seine rachitischen Eigenschaften (10). McCance u. Widdowson bewiesen 1942 (16), wie schon Harrison u. Mellanby vermutet hatten, daß die rachitiserzeugende Wirkung des Phytins weniger auf einen Mangel an verfügbarem Phosphat als vielmehr auf einem Calciummangel beruht. Phytin bildet im Darm mit Calcium, außerdem mit Magnesium und Eisen unlösliche, nicht resorbierbare Salze. Sie empfahlen deshalb, dem Grad der Ausmahlung entsprechend, einen Zusatz von Calcium zum Mehl. Mellanby (10) forderte zusätzlich noch eine ausreichende Vitamin-D-Zufuhr.

Orthophosphathaltige Präparate und Limonaden wurden bereits etwa zur Zeit des ersten Weltkrieges wegen ihrer harnsäuernden Wirkung verwandt. Keller (17) gibt folgende Phosphorsäurelimonade an: Acid. Phosph. 10,0 ; Syr. rub. Idaei 50,0; Aqu.dest.ad 200,0.

II. Experimentelle Grundlagen

1. Die Senkung der Calcium-Ausscheidung und andere Elektrolytveränderungen im Harn unter Phosphattherapie mit

a) Phytin

Henneman u. Caroll verwendeten 1955 Phytin zur Calciumharnsteinprophylaxe bei Patienten mit Hypercalciurie, um die Calcium-Ausscheidung im Harn auf normale Werte zu senken (11, 18). In Stoffwechselversuchen bei 16 Patienten, die über 1 Jahr 9,0 g Phytin täglich einnahmen, fanden sie ein Ansteigen des Ca im Stuhl zwischen 28 und 244 mg und von Mg zwischen 17 und 88 mg gegenüber einem Absinken im Harn zwischen 55 und 402 mg bei Ca und 35 und 62 mg bei Mg. Die Ca- und Mg-Bilanz wurde dabei nur unwesentlich beeinflußt. Ca. 50 % des zugeführten Phosphors wurden resorbiert und im Harn ausgeschieden. In einer weiteren Versuchsgruppe von 10 Patienten mit idiopathischer Hypercalciurie, die durchschnittlich 2 Jahre unter Phytattherapie standen, wurde bei 9 Patienten eine andauernde, stark verringerte Calcium-Ausscheidung im Harn beobachtet. Bei dem 10. Patienten war die Calcium-Ausscheidung mit 180 mg/die unverändert (19). Bei 2 Patienten mit Sarkoidose und Hypercalciurie fielen die täglichen Calciumwerte im Harn von ca. 500 mg auf 120 mg, um sofort nach Absetzen des Phytats wieder auf die vorherige Höhe anzusteigen (20). Im Stuhl wurde Ca unter Phytat um ca. 100 mg/die vermehrt gefunden. Von den 1873 mg

zugeführten Phosphors, davon 1 g als Phytat, wurden ca. 1 g im Harn und 500 mg im Stuhl ausgeschieden. Die Phosphorbilanz war mit ca. 300 mg positiv, was die Verfasser mit einem erhöhten Knochenanbau erklärten. Die alkalische Serumphosphatase war bei einem Patienten leicht erhöht. Die Serumphosphatwerte stiegen bei beiden leicht an. Magnesium wurde im Harn um 4-5 maeq vermindert, im Stuhl um die gleiche Menge vermehrt gefunden. Das Serumphosphat stieg bei 5 von 6 Quadriplegikern nach Poliomyelitis unter Phytatmedikation an, während die alkalische Phosphatase im Serum abfiel (21).

Boyce, Garvey u. Goven (22) berichteten 1957 über 104 Patienten mit Ca-Harnsteinen bei idiopathischer Hypercalciurie, bei denen über 3 Jahre durch Phytatbehandlung bei einer Ca- und Vitamin-D-armen Kost (150 mg Ca + 10 mg Vit. D täglich) die durchschnittliche tägliche Ca-Ausscheidung im Harn von 300 mg auf 70 mg gesenkt werden konnte, während die Ca-Werte im Harn unter der calciumarmen Diät allein durchschnittlich 140 mg/die betrugen. Phytat wurde in der Dosis von 125 mg/kg KG/die oral gegeben, entsprechend einer durchschnittlichen Tagesdosis von 8,8 g Phytin. Die Dosis wurde so lange erhöht, bis die Ca-Ausscheidung im Harn auf 50 mg/die reduziert war, jedoch nur bis zu einem Maximum von 200 mg Phytin/kg KG/die.

b) Orthophosphat

Auch in der Therapie mit Orthophosphaten sahen Cordonnier u. Talbot (23) schon 1948 den Haupteffekt in der eingeschränkten intestinalen Calciumresorption und verminderten -ausscheidung im Harn. Diese Ansicht wurde weitgehend bestätigt: Fleisch u. Bisaz (24), sowie Bernstein u. Newton (25) beobachteten bei 9 bzw. 10 Patienten mit Hypercalciurie nach oraler Gabe von 1 - 3 g Phosphor als KH_2PO_4 und Na_2HPO_4 im Verhältnis 1:4 eine Senkung der Ca-Ausscheidung im Harn um 40 - 50 % und eine Zunahme der Phosphatausscheidung um 100 %. Nach O'Brien, Uhlemann u. McIntosh (26) wurde bei 9 gesunden Männern die Ca-Ausscheidung im Harn von 138 mg/die nach Zusatz von 2 g P als Phosphat zur Nahrung auf 96 mg gesenkt und von 247 mg/die auf 170 mg/die bei 8 Ca-Harnsteinträgern.

Lediglich Howard (27) stellte bei seinen Hypercalciurie- und Ca-Harnsteinkranken fest, daß unter der Phosphattherapie die Ca-Ausscheidung im Harn nicht merklich abnahm. Allerdings hatte auch die Phosphat-Ausscheidung im Harn nur leicht zugenommen.

Alveryd, Boström, Edgren u. Widström (28) erreichten bei 4 Patienten mit Hypercalcaemie durch orale Gabe von 15 g NaH_2PO_4 nicht nur einen starken Abfall der Ca-Ausscheidung im Harn, sondern auch eine Normalisierung der Ca-Werte im Blut.

Edwards, Russel u. Hodgkinson (29) fiel die Erhöhung des Zitrats im Harn von durchschnittlich 605 mg/die auf 724 mg/die bei 9 männlichen Ca-Steinträgern nach Einnahme von 1,98 g P/die in Form von Na_2HPO_4 auf, wobei sich der pH-Wert von 5,8 auf 6,8 zur alkalischen Seite verschob. Bei diesen Patienten stieg unter der Phosphattherapie die Orthophosphatausscheidung im Harn von 1,16 auf 2,59 an, während die Ca- und Mg-Ausscheidung von 333 mg/die auf 215 mg/die bzw. von 112 mg/die auf 85 mg/die abfielen. Die Phosphattherapie erstreckte sich über einen Zeitraum bis zu 2 Jahren, in dem die Ca-Werte im Harn unverändert tief blieben.

Bei Ratten bemerkte Miller (30) nach Verfütterung von 150 mg Phosphat/die über 6 Wochen neben einem starken Abfall der Ca- und Mg-Ausscheidung im Harn ebenfalls einen Anstieg der Zitratausscheidung von 81 auf 152 mg% bei konstantem pH-Wert.

Ein Anstieg des pH-Wertes im Harn wurde von fast allen Untersuchern unter der Phosphattherapie vorgefunden. Er ist abhängig von der relativen Menge der Alkaliionen K^+ und Na^+ in den oral zugeführten Phosphatgemischen und kann durch ein Überwiegen primären Phosphats in den sauren Bereich gebracht werden, während er nach Gabe von sekundärem oder tertiärem Phosphat auf alkalische Werte ansteigt.

Nach Vermeulen, Lyon, Gill u. Chapman (31) besteht zwischen der Verwendung von organischem und anorganischem Phosphat kein Unterschied in den Elektrolytveränderungen des Harns. Phytin und andere kondensierte Phosphate werden im Darm zu 75 - 85 % gespalten und stellen somit nur eine Quelle für das Orthophosphat

dar. An Ratten konnten nach Verfütterung von Orthophosphat, Phytat und Hexametaphosphat (Calgon) bei einem etwa gleich hohen Phosphorgehalt folgende Elektrolytveränderungen im Harn festgestellt werden: (in mg%)

	Ca	Mg	PO ₄
I Kontrollgruppe	21,9	37,7	147
II Orthophosphat 200 mg P/die	6,9	17,1	900
III Phytin 250 mg P/die	8,2	19,8	824
IV Calgon 250 mg P/die	9,8	18,0	908

2. Vermehrte Ausscheidung von Inhibitoren der Kristallisation von Ca-Salzen unter Phosphattherapie

Auf der Suche nach dem Faktor, der trotz erhöhter Calcium- und Phosphatwerte im Serum bei Uraemie zur Rachitis führt, entdeckten Yendt, Connor u. Howard (32) 1955, daß im Serum dieser Patienten oder dessen Ultrafiltrat Knorpel rachitischer Ratten nicht wie gewöhnlich verkalken. Dafür konnten weder Harnstoff, Chlorid, Natrium, Kalium oder organische Säuren verantwortlich gemacht werden. Die Verfasser nahmen deshalb im Serum einen hypothetischen Stoff an, der nach Ausscheidung durch die gesunde Niere die Ausfällung von Calciumsalzen im Harn hemmen könnte.

a) Polyphosphate

1959 stellten Thomas u. Howard (33) fest, daß Knorpelstücke rachitischer Ratten verkalkten, wenn sie in den Harn Steinkranke bei einem pH von 7,4 und einem spezifischen Gewicht von 1.011 gelegt wurden, im Harn Gesunder dagegen nicht. Wenn zu dem ersteren 2 mg% Hexametaphosphat oder Spuren von Zink oder Magnesium (27) hinzugeführt wurden, blieb die Verkalkung aus. Im Harn von Steinkranken konnten sie weniger kondensierte hydrolysierbare Phosphate (2,6 - 5,6 mg%) nachweisen als im Harn von Gesunden (4,8 - 9,6 mg%). Nach Gabe von 650 - 1400 mg P in Form von anorganischem Orthophosphat oder Polyphosphaten oral wurde bei Steinkranken der vorher positiv ausgefallene Mineralisationstest am rachitischen Knorpel jeweils negativ. Der Anteil des

Phosphors in den Polyphosphaten im Harn stieg dabei um 5 auf 12 mg% (34). Thomas hielt die hydrolyisierbaren Polyphosphate im Harn Gesunder für Hemmstoffe der Mineralisation. Care u. Wilson (35) hatten schon 1956 angenommen, daß eine erhöhte Ausscheidung von Polyphosphaten im Harn nach Natriumhexaphosphat-Einnahme (Calgon) die calciumhaltigen Harnsteine zur Auflösung bringen könnte.

Fleisch (36) fand im in vitro-Versuch, daß Harn Gesunder bei pH 7,4 die Induktion der Apatitkristallisation durch Collagen hemmt.

b) Pyrophosphat

1962 konnten Fleisch u. Bisaz (37) einen Inhibitor durch säulenchromatographische Trennung, Infrarotspektroskopie und Röntgenpulverdiagramm als anorganisches Pyrophosphat, ein Kondensationsprodukt der Phosphorsäure, identifizieren. Nach einer Theorie von Fleisch (38) wird die Kristallisation von calciumhaltigen Salzen im Harn, der eine übersättigte Lösung darstellt, durch Aktivatoren, wie z.B. Collagen oder Elastin, eingeleitet. Sie könnte jedoch durch Inhibitoren, wie Pyrophosphat, verhindert werden.

Bei 28 Gesunden fand er einen durchschnittlichen Pyrophosphatgehalt im Harn von 2,24 mg P/l.

Der Anstieg der minimalen Ionenkonzentration, die zur Kristallisation in vitro notwendig war, $Ca \times P_{Ortho} = \text{Bildungsprodukt}$, war nach Zugabe von gleichen Mengen Urins von 28 Gesunden höher als nach Zusatz von dessen jeweiligem Pyrophosphatgehalt. Ein Zusatz von 2,2 % Urin zu einer bestimmten $Ca \times P_{Ortho}$ -Lösung erhöhte das Calciumphosphat-Bildungsprodukt von $4,25 \text{ (mM)}^2$ auf $8,5 \text{ (mM)}^2$, während der Zusatz des in dieser Harnmenge enthaltenen Pyrophosphats das Calciumphosphat-Bildungsprodukt nur auf $6,2 \text{ (mM)}^2$ vergrößerte (37). Somit müssen im Harn noch andere Faktoren vorhanden sein, die die Hydroxyapatitkristallisation hemmen (38).

Weitere In-vitro-Versuche ergaben, daß bei pH 7,4 $\mu = 0,165$ und 37°C bereits $0,5 \cdot 10^{-6}$ bis 10^{-5} Mol/l Pyrophosphat die Apatitkristallisation hemmen (37,39). Durch Hinzufügen von 10^{-6} Mol/l Pyrophosphat wurde das $Ca \times P_{Ortho}$ -Bildungsprodukt

von 4 (mM)^2 auf $6,4 \text{ (mM)}^2$ und bei Zugabe von 10^{-5} Mol/l Pyrophosphat auf $10,8 \text{ (mM)}^2$ erhöht. Auch die Kristallisation von Calciumoxalat wird von Pyrophosphat bereits in einer Dosis von $1,5 \cdot 10^{-6} \text{ Mol/l}$ gehemmt (40). Bei 37°C , pH 6,1 und $\mu = 0,3$ erhöhen 10^{-5} Mol/l Pyrophosphat das Calciumoxalat-Bildungsprodukt von $0,35 \text{ (mM)}^2$ im Leerversuch auf ca. $0,58 \text{ (mM)}^2$, 10^{-4} Mol/l Pyrophosphat auf ca. $0,8 \text{ (mM)}^2$. Eine ähnliche Hemmung der Kristallisation durch Polyphosphate ist für Calciumcarbonat (41) und Strontiumsulfat (42,43) bekannt. Der inhibitorische Effekt der Calciumsalzkristallisation ist proportional dem Logarithmus der Pyrophosphatkonzentration in der Lösung. Der Bereich der maximalen Aktivität des Pyrophosphates in der Hemmung der Calciumoxalat- und -phosphatkristallisation entspricht der Pyrophosphatkonzentration des normalen Harns.

Eine Hemmung der Kristallisation von Calciumsalzen erfolgt auch in Anwesenheit anderer kondensierter Phosphate. Der Hemmungsmechanismus scheint von der -P-O-P-Struktur abhängig zu sein (38). In derart geringen Konzentrationen des Pyrophosphats im Harn scheidet eine Chelatbildung mit Calcium als Ursache für die Kristallisationshemmung aus (44). Wahrscheinlich beruht die Kristallisationshemmung durch anorganisches Pyrophosphat auf einer sogenannten Vergiftung der Oberfläche der primären Kristallkeime der unlöslichen Calciumsalze, indem das Pyrophosphat nach Reaktion mit Verbindungsgruppen der primären Kristallkeime die Aggregation weiterer Nuclei und damit das Auswachsen zu größeren Kristalliten verhindert (41,45).

Fleisch u. Bisaz (46) beobachteten bei Calcium-Steinträgern eine verminderte Pyrophosphatausscheidung im Harn von nur durchschnittlich 1,1 mg P/die gegenüber 2,2 mg P/die bei Gesunden. Dies bestätigten anfangs Russel, Edwards u. Hodgkinson (47), als sie 1964 bei 15 gesunden Männern eine durchschnittliche Pyrophosphatausscheidung im Harn von $64 \mu\text{Mol/die}$ fanden, bei 17 männlichen Steinträgern mit Hypercalciurie jedoch nur $41 \mu\text{Mol/die}$ und bei 16 männlichen Steinträgern ohne Hypercalciurie $29,6 \mu\text{Mol/die}$. In einer größeren Studie (48), die 126 Calcium-Steinträger, 148 Patienten ohne Harnsteinleiden und 48 Gesunde umfaßte, konnten sie hingegen keinen Unterschied in der täglichen Pyrophosphatausscheidung im Harn zwischen Gesunden und

Calcium-Steinkranken erkennen. Sie war auch nicht bei solchen Patienten erniedrigt, die in dieser Zeit nachweislich Steine bildeten. Lediglich bei Männern im 4. Jahrzehnt war die Pyrophosphatausscheidung im Harn bei 26 Ca-Steinträgern mit durchschnittlich 38M Mol/die gegenüber 50M Mol/die bei 25 gesunden Kontrollpersonen deutlich erniedrigt. Die durchschnittliche tägliche Pyrophosphat-Ausscheidung im Harn betrug bei Männern 40M Mol/die und bei Frauen 28M Mol/die. Sie variierte bei Gesunden und bei Calcium-Steinträgern außerordentlich stark, sowohl in der Höhe der einzelnen Tagesfraktionen als auch individuell. Sie ist abhängig von dem Phosphatgehalt der Nahrung und steht in einem direkten Verhältnis zur Orthophosphat-Ausscheidung im Harn. Die höchsten Pyrophosphat-Werte im Harn betrugen bei Männern 120M Mol/die, bei Frauen 72M Mol/die. Auch bei anderen Untersuchungen wurde die tägliche Pyrophosphat-Ausscheidung im Harn bei Gesunden und Calcium-Steinträgern als etwa gleich hoch gefunden. Edwards, Russel u. Hodgkinson (29) geben durchschnittlich $2,55\text{ mg P}$ als Pyrophosphat/die im Harn an, Lewis, Thomas u. Tomita (49) bei Gesunden Werte zwischen $1,0 - 3,8\text{ mg P/die}$ und bei Calcium-Steinträgern zwischen $0,7 - 4,6\text{ mg P}$ als Pyrophosphat/die im Harn. Nach O'Brien, Uhlemann u. McIntosh (26) betrug die Pyrophosphat-Ausscheidung im Harn durchschnittlich $3,0\text{ mg P/die}$ bei Gesunden gegenüber $2,3\text{ mg P/die}$ bei Calcium-Steinträgern, nach Sommer - Tsilenis, Kallistratos u. Timmermann (50) bei Gesunden und Steinträgern $2,2\text{ mg P/die}$, wobei die Werte zwischen $0,73$ und $4,85\text{ mg P/die}$ bei 9 Gesunden und zwischen $0,70$ und $7,14\text{ mg P/die}$ bei 18 Calcium-Steinträgern schwankten.

Die Höhe der Pyrophosphat-Ausscheidung im Harn kann demnach nicht als entscheidender Faktor bei der Calcium-Harnsteinentstehung betrachtet werden.

Indessen scheint sie alters- und geschlechtsabhängig zu sein. Nach Fleisch u. Bisaz (51) erreicht sie beim Mann in der ersten Lebenshälfte hohe Werte (40M Mol/die im 40. Lebensjahr) um später langsam abzusinken (unter 20M Mol/die nach dem 60. Lebensjahr). Bei der Frau hingegen ist sie in der Jugend tief (ca. 15M Mol/die), steigt im 5. Lebensjahrzehnt an (ca. 40M Mol/die) um im Alter wieder wie beim Mann auf tiefe Werte abzufallen.

Russel u. Hodgkinson (48) konnten die alters- und geschlechts-abhängige Pyrophosphat-Ausscheidung und -Konzentration im Harn bestätigen. Die Pyrophosphat-Konzentration im Harn nimmt bei Männern von 70 μ Mol/l im Kindesalter auf 20 μ Mol/l während des 6. Lebensjahrzehntes fortlaufend ab. Bei Frauen sinkt die Pyrophosphat-Konzentration im Harn von 60 μ Mol/l im Kindesalter nur bis zum 4. Lebensjahrzehnt auf 15 μ Mol/l und gewinnt dann langsam wieder an Höhe.

Beim Menschen mißglückte der Versuch, die Pyrophosphat-Ausscheidung im Harn direkt durch orale Gaben von Natriumpyrophosphat zu erhöhen, da nach Fleisch, Bisaz u. Care (24) eine tägliche Dosis von 70 mg Pyrophosphat-P wegen Toxizität in Form von Durchfällen und Unverträglichkeit nicht überschritten werden durfte. Russel, Edwards u. Hodgkinson (47) erzielten im Harn von Versuchspersonen keinen stärkeren Pyrophosphatanstieg dadurch, daß sie 670 mg P in Form von Pyrophosphat oral gaben, als mit der gleichen Dosis P in Form von Orthophosphat, da das Pyrophosphat wie andere kondensierte Phosphate im Darm zu Orthophosphat hydrolysiert wird. Hingegen kann die Ausscheidung von Pyrophosphat im Harn durch orale Gaben von Orthophosphat bei Ratten und beim Menschen um ca. 100 % (30,52) erhöht werden.

Sowohl bei Gesunden (24, Fleisch u. Mitarb., 9 Versuchspersonen), als auch bei Ca-Steinträgern war die Pyrophosphat-Ausscheidung im Harn nach Einnahme von ca. 2 g P in Form von Orthophosphatgemischen um ca. 100 % vermehrt. Nach Edwards, Russel u. Hodgkinson (29) stieg bei 9 männlichen Ca-Harnsteinträgern die Pyrophosphat-Ausscheidung nach Einnahme von 1,98 g P als Na_2HPO_4 von 2,55 mg P/die auf 5,86 mg P/die an. Nach Zusatz zur Kost von 6 g KH_2PO_4 täglich vermehrte sich die Pyrophosphat-Ausscheidung bei 8 gesunden Kontrollpersonen von 1,0 - 3,8 mg P/die auf 2,6 - 6,6 mg P/die und bei 24 Ca-Harnsteinträgern von 0,7 - 4,6 mg P/die auf 2,6 - 12,2 mg P/die (Lewis, Thomas Jr. u. Tomita) (49).

O'Brien, Uhlemann u. McIntosh (26) fanden einen Anstieg der Pyrophosphat-Ausscheidung im Harn bei 9 gesunden Männern nach Einnahme von 2 g P in Form einer neutralen Phosphatmischung von 3,0 mg P/die auf 6,0 mg P/die und nach Einnahme von 3 g P auf 7,0 mg P/die gegenüber 8 männlichen Ca-Harnsteinträgern von

2,3 mg P/die auf 4,7 mg P/die und 6,3 mg P/die.

Das Pyrophosphat im Harn dürfte endogen sein. Bei Krankheiten, die mit einem vermehrten Knochenabbau einhergehen, wird es vermehrt im Harn ausgeschieden, beim M. Paget, Knochenmetastasen, Hyperparathyreoidismus und Hyperthyroidismus (53) sowie bei Hypophosphataemie (54).

Der biochemische Mechanismus der erhöhten Pyrophosphat-Ausscheidung im Harn unter Phosphattherapie ist bisher ungeklärt. Russel, Edwards u. Hodgkinson (47) erwägen folgende Möglichkeiten:

1. Hemmung der Pyrophosphatase durch Orthophosphat.
2. Feedback inhibition der Pyrophosphatase durch Orthophosphat.
3. Kompetitive Hemmung zwischen Ortho- und Pyrophosphat bei der tubulären Reabsorption aus dem Primärharn.

Nach Fleisch (24,40) können die Quotienten der Konzentrationen im Harn

<u>Pyrophosphat</u>	u.	<u>Pyrophosphat</u>
Ca x P (Ortho)		Ca x Oxalat

als Maß für die Stabilität des Harns hinsichtlich der Ca-Phosphat- und Ca-Oxalatkristallisation angesehen werden. Diese Quotienten steigen unter Phosphattherapie um 100 % an. Edwards, Russel u. Hodgkinson nehmen die Konzentrationen der kristallisationshemmenden Ionen Zitrat und Mg in die Formel mit auf (29). Der Quotient

$$\frac{\text{Ca} \times \text{Orthophosphat-P}}{\text{Zitrat} \times \text{Mg} \times \text{Pyrophosphat-P}}$$

beträgt beim Gesunden 0,6, ist bei Steinträgern erhöht und senkt sich unter Phosphattherapie.

III. Bisherige Therapieerfolge

=====

1. Modellversuche an Ratten

1959 implantierten McDonald u. Orallo (55) je 20 Ratten künstliche Blasensteine unter aseptischen Bedingungen, die unter Ca-reicher Diät zum Wachsen gebracht wurden. Nach 4 Wochen wurden die Blasensteine gewogen und reimplantiert. Die erste Gruppe erhielt dann täglich 119 mg Na-Phytat, die zweite Gruppe 54 mg Na-Phosphat, eine dritte als Kontrollgruppe kein Phosphat. Nach 4 weiteren Wochen erfolgte die erneute Wägung und Reimplantation der Blasensteine. Anschließend wurde die Phosphorzufuhr während 4 Wochen auf 186 mg Phytat bzw. 172 mg Phosphat täglich erhöht. Während bei der geringeren Dosierung kein wesentlich geringeres Steinwachstum gegenüber der Kontrollgruppe festzustellen war, waren nach Erhöhung der Phytat- bzw. Phosphatzufuhr die Blasensteine um 80 % ihrer Größe gegenüber denen der Kontrollgruppe verringert, wobei sowohl in der Phytat- als auch Phosphatgruppe ca. die Hälfte der Steine aufgelöst war, und der Rest - mit Ausnahme eines Steines bei Phytatmedikation - an Gewicht stark abgenommen hatte. Nierensteine oder Nephrocalcinose wurden nicht beobachtet.

Vermeulen u. Mitarb. (31) gelang es 1959 ebenfalls mit Hilfe der Fremdkörperblasenstein-Technik bei Ratten das Wachstum von Mg-Ammonium-Phosphathexahydrat- und Ca-Phosphat-Blasensteinen unter Phosphattherapie erheblich einzuschränken. Nach Verfütterung von 250 mg P/die als Phytat betrug das durchschnittliche Gewicht der Ca-haltigen Steine 2 mg gegenüber 53 mg bei der Kontrollgruppe, bei Mg-haltigen Steinen 1 mg gegenüber 65 mg. Nach Verfütterung von 200 mg P/die als Orthophosphat wogen die Ca-haltigen Steine durchschnittlich 4 mg gegenüber 47 mg und die Mg-haltigen Blasensteine 0 mg gegenüber 45 mg. Nach Zusatz zum täglichen Futter von 250 mg P in Form von Hexametaphosphat (Calgon) zeigten die Ca-haltigen Blasensteine ein Gewicht von 3 mg, während sie bei der Kontrollgruppe durchschnittlich 47 mg schwer waren.

Diese Ergebnisse wurden 1967 durch Miller (30) bestätigt: Ein geringeres Blasensteingewicht von 6 mg gegenüber 26 mg bei Ca-Phosphatsteinen wurde beobachtet, nachdem den Ratten über 6 Wo-

chen 150 mg P/die als Phosphat zum Futter beigemischt worden war. Mg-Phosphatsteine hatten sich vollständig aufgelöst, während sie bei der Kontrollgruppe durchschnittlich 64 mg wogen. Bei Ca-Oxalatsteinen, die durch Zusatz von 1 % Aethylenglycoll zum Trinkwasser erzeugt worden waren, wurde eine Reduzierung der Größe auf 16 mg gegenüber 23 mg erreicht. Bereits gebildete, ca. 50 mg schwere Ca-Phosphat-Blasensteine nahmen durchschnittlich 20 mg an Gewicht zu gegenüber 71 mg bei Vergleichstieren. Eine beginnende Steinauflösung wurde nirgends beobachtet. Auch bei künstlicher Infektion mit E. Coli, Staphylococcus aureus und Proteus mirabilis war eine Hemmung des Steinwachstums durch Phosphatverfütterung ersichtlich.

2. Ergebnisse der Phosphattherapie beim Menschen

a) Therapeutische Erfolge mit Phytin

Die Phosphattherapie wurde beim Menschen verwandt zur Prophylaxe von Ca-haltigen Harnsteinen bei Krankheiten mit Hypercalciurie mit oder ohne Hypercalcämie und bei mehrmaligen Steinbildungen. Henneman u. Mitarb. (20) benutzten 1956 das Natriumphytat bei Vitamin-D-Intoxikation, Sarkoidose mit Hypercalciurie, Quadriplegie nach Poliomyelitis (21) und idiopathischer Hypercalciurie (19). Sie konnten damit die Calcium-Ausscheidung im Harn normalisieren. 9 Quadriplegiker (20), die über eine 6 wöchige und 4 wöchige Periode Natriumphytat in steigender Dosis bis zu jeweils 9 g erhielten, reagierten meist mit mäßiger Diarrhoe in Form von 2 - 6 weichen geformten Stühlen täglich. Diese Durchfälle hörten gewöhnlich nach ein paar Tagen oder Wochen wieder auf, kehrten jedoch wieder bei jeder Erhöhung der Dosis. Einige Patienten, die vorher stark obstipiert waren, hatten bei Phytateinnahme regelmäßige feste Stühle. Da sich die Patienten anfangs infolge der Poliomyelitis in einem sehr schlechten Allgemeinzustand befanden, wurden sie durch die Diarrhoen meist sehr geschwächt. Bei einem Patienten führten sehr heftige Diarrhoen zu leichten Mucosablutungen des Rectums. Nach Absetzen des Phytats hörten sie jedoch prompt auf. Während der zweiten Periode vertrugen alle Patienten das Phytat besser. Appetitlosigkeit und Bauchschmerzen hielten nur wenige Tage an und ließen sich durch Atropin und Opium-Tinktur rasch beseitigen.

8 von 10 Ca-Steinträgern mit idiopathischer Hypercalciurie (19) und häufigen Harnsteinbildungen ließen unter Phytatdauer-gabe, 8,8 g Natriumphytat/die über durchschnittlich 2 Jahre kein weiteres Steinwachstum erkennen.

Boyce, Garvey u. Goven (22) berichteten 1957 über 104 Patienten mit calciumhaltigen Harnsteinen, die über 2 - 3 Jahre neben einer Ca-(150 mg/die) und Vitamin-D-(10 mg/die) armen Diät Phytat eingenommen hatten. Phytat war in einer Anfangsdosis von 125 mg/kg KG/die gegeben worden, die gesteigert worden war, bis die Ca-Ausscheidung im Harn auf 50 mg/die gesenkt worden war, oder bis zu einer Maximaldosis von 200 mg/kg KG/die. Bei gastrointestini-nalen Beschwerden war die Dosis vorübergehend bis Beschwerdefrei-heit gesenkt worden, nach einer Woche jedoch wieder auf die vor-geschriebene Höhe erhöht worden. Eine Steinauflösung oder eine reduzierte Steingröße konnten nicht beobachtet werden. Aus einer Gruppe von 42 Patienten mit rezidivierenden Ca-Harnsteinen in der Anamnese, von denen bei 18 in der 5 monatigen Beobachtungs-zeit vor Phytatingabe eine Steinbildung festgestellt werden konnte hatten 5 Patienten während der Phytateinnahme ein Steinwachstum gezeigt. Hingegen waren bei einer Kontrollgruppe mit ebenfalls häufigen Steinbildungen in der Vorgeschichte von 52 Patienten bei lediglich einer Ca-armen Diät von 730 mg Ca/die bei 14 Pa-tienten im gleichen Zeitraum Steinneubildungen registriert worden. Von den 5 obigen Patienten hatte einer ein Parathyreoideaadenom gehabt, nach dessen operativer Entfernung die tägliche Ca-Aus-scheidung im Harn von vorher 300 mg auf 100 mg absank und neue Steine nicht auftraten. 2 Patienten hatten das Phytat nur unre-gelmäßig eingenommen. Der vierte Patient im Alter von 48 Jahren hatte seit 2 Jahren extrem häufig Ca-Phosphat-Steine in beiden Nieren gebildet, weshalb neben mannigfachen cystoskopischen Stein-extraktionen 6 Pyelolithotomien und 8 Ureterolitho rien erfor-derlich gewesen waren. Bei der letzten Patientin, die während 16 Jahren beidseits häufig Nierensteinbildungen aufgewiesen hatte, und bei der eine Hufeisenniere operativ korrigiert worden war, hatten bereits bei Versuchsbeginn nicht obstruierende Nieren-steine beidseits bestanden. Trotz anhaltend tiefer Ca-Ausschei-dung im Harn war nach dreimonatiger Phytateinnahme eine Vergröße-rung des rechten Nierensteins röntgenologisch sichtbar geworden.

Boyce u. Mitarb. konnten neben leichten gastroenteralen Störungen keine Nebenwirkungen feststellen. Eine Demineralisation der Knochen sei unwahrscheinlich, da die normale Niere bei Ca-Mangel die Ca-Ausscheidung im Harn auf nahezu null reduzieren könne. Bei einer täglichen negativen Calciumbilanz von 100 mg würden bei einem Gesamt-Ca-Gehalt der Knochen von 1200 g außerdem erst nach 13 Jahren Zeichen einer Osteoporose nach Abbau von 40 % des Knochencalciums röntgenologisch sichtbar. Die Verfasser empfehlen die Phosphattherapie zur präoperativen Behandlung von Ca-Harnsteinträgern und zur Verhinderung von Steinrezidiven. In theoretischer Hinsicht sehen sie als Kontraindikation an: 1. Niereninsuffizienz wegen einer möglichen verminderten Phosphatausscheidung, 2. hämorrhagische Diathese, 3. mögliche Blutungsquellen im Magendarmtrakt, z.B. ein Ulcus, 4. bei Herzdekompensation und Hypertonie sollen nur kaliumhaltige Salze verwendet werden.

In einer persönlichen Mitteilung an Howard stellte Boyce (56) fest, nur bei solchen Ca-Steinträgern habe die Steinbildung sistiert, bei denen auch eine stark erhöhte Phosphatausscheidung im Harn vorzufinden gewesen sei. Von 35 Patienten, die über 1 Jahr Phytin eingenommen hätten, sei nur bei 2 Patienten keine Steinneubildung zu beobachten gewesen. Boyce (27) gab jedoch keinen Hinweis, ob die übrigen Patienten das Phytin regelmäßig in der vorgeschriebenen Dosis auch eingenommen hatten.

Die Annahme lag nahe, die Einnahme von Orthophosphaten müßte ebenso vor neuen Ca-Steinbildungen schützen.

b. Therapeutische Erfolge mit Orthophosphaten

1962 berichtete Howard (56) über insgesamt 55 Fälle mit Ca-Oxalat- und Ca-Phosphatsteinen aus dem gemeinsamen Krankengut von ihm, Boyce, Mukai, Johnston und Pascoe, die über 2 - 4 Jahre regelmäßig 1 - 3 g P/die als Orthophosphat eingenommen hatten. Es waren ausnahmslos Patienten, die vor Beginn der Phosphatbehandlung buchstäblich hunderte von Steinen gebildet oder verloren hatten. Die Erfolge waren überzeugend. Lediglich 6 Patienten hatten unter Phosphattherapie weiterhin einen Nierenstein gebildet: 2 Patienten hatten irrtümlich das Phosphat in ungenügender Menge eingenommen. Bei ausreichender Dosis war während 2 Jahren kein weiteres Steinwachstum erkennbar gewesen,

obwohl einer in einem Zeitraum von 7 Jahren nicht weniger als 50 Steine gebildet hatte. 2 Patienten hatten keine erhöhte Phosphatausscheidung im Urin gezeigt. Man darf daher annehmen, daß von ihnen das Phosphat entweder nicht eingenommen oder nicht resorbiert wurde. Bei den restlichen 2 Patienten war die Phosphatresorption wahrscheinlich durch heftige Diarrhoen gestört worden.

Regelmäßig war der Mineralisationstest am rachitischen Rattenknorpel unter Phosphattherapie negativ ausgefallen, während er vorher positiv gewesen war.

Johnston (27) hatte einer Gruppe von 9 wiederholten Ca-Oxalatsteinbildnern, die später auf 18 Patienten erweitert worden war, über 3 Jahre Natriumphosphat in zum Plasma isotonischer Lösung von pH 7 in 3 - 4 geteilten Dosen nach den Mahlzeiten und vor dem Schlafen gegeben. Hypertoniker hatten statt Natrium Kaliumphosphat erhalten. Thomas hatte bei 5 Patienten über 2 Jahre saures Natriumphosphat in Kapseln, ungefähr 1 g P/die verwendet. Boyce hatte 27 Patienten Phosphatgemische in der Dosierung von 2g P/die gegeben.

Scheitlin (57) behandelte 11 Patienten mit 1,4 g P als Phosphatpuffer-Lösung (pH 6) und sah keine Steinneubildung, keine Durchfälle.

Edwards, Russel u. Hodgkinson (29), sowie Bernstein u. Newton (25) beobachteten jeweils bei 2 von 20 bzw. 10 Patienten mit häufigen Ca-haltigen Harnsteinen und idiopathischer Hypercalciurie, röntgenologisch eine Vergrößerung präexistenter Steine oder Steinneubildung. Alle hatten die Behandlung mit täglich 2 g P als Na_2HPO_4 bzw. 1 - 3 g P als Mischung von Na_2HPO_4 + NaH_2PO_4 oral über 4 Monate bis 5 Jahre gut vertragen. Gelegentliche leichte Verdauungsstörungen waren die einzigen Nebenwirkungen.

In Bad Wildungen (58) wurde von Pfeiffer vom Frühjahr 1964 bis 1966 das phosphathaltige Präparat Reducto^R 161 Patienten mit kalkhaltigen Harnsteinen in der täglichen Dosierung von 1,2 g P bis zu 26 Monaten verordnet. Die Verträglichkeit war vorwiegend gut. Nur 22 Patienten klagten über Beschwerden, weshalb bei 13 Patienten die Behandlung abgebrochen wurde. Die hauptsächlichsten Nebenwirkungen waren Erscheinungen von Seiten des Magen-darmtraktes (16 Patienten), wobei Appetitlosigkeit, Druck- und

Völlegefühl überwogen. Nur bei 7 Patienten traten Durchfälle auf. Ein Patient klagte über Kopfschmerzen, 3 über Druckgefühl in der Nierengegend. 2 Patienten wiesen allergische Reaktionen auf. Bei 17 Patienten besserte sich der Allgemeinzustand unter der Phosphattherapie; 22 gaben ein Nachlassen des bis dahin verspürten Druckgefühls in der Nierengegend an.

In einer Gruppe von 9 Patienten, die seit Jahren sehr häufig Calciumoxalatsteine bildeten, hörte bei 8 Patienten mit Beginn der Phosphatbehandlung der schon zur Gewohnheit gewordene Konkrementabgang auf, röntgenologisch ließen sich keine neuen Steine nachweisen. Ein Patient mit Durchfällen schied weiterhin etwa alle 6 - 8 Wochen ein Harnkronkrement aus. In zwei anderen Fällen traten nach operativer Entfernung von Calciumoxalatsteinen unter Reducto^R-Einnahme im Laufe von 11 - 17 Monaten Rezidivkonkremente auf. Von 5 Patienten, die an Ca-Phosphatsteinen litten, war bei einem eine Kronkrementbildung wahrscheinlich.

In der Urologischen Klinik der FU Berlin erhielten bis Juli 1967 insgesamt 116 Patienten Phosphat oral, meist das Präparat Reducto^R in einer Tagesdosis von 1,6 g P. In 64 Fällen erfolgte die Behandlung wegen Ca-Steinen der Niere. 52 Patienten nahmen Phosphat zur Rezidivprophylaxe. In beiden Gruppen hatten jeweils 40 Patienten eine Hypercalciurie. In 17 Fällen mußte die Behandlung wegen Unverträglichkeit abgesetzt werden. 54 Patienten wurden 1 Jahr lang, 14 über 9 Monate und 30 über 6 Monate behandelt. Bei den Patienten mit Hypercalciurie nahm die Ca-Ausscheidung im Harn nur bei 53 % der Patienten über 20 % ab.

Bei den 64 Patienten mit Konkrementen wurde bei 10 eine Steinvergrößerung oder -neubildung beobachtet, bei 7 Patienten Spontanabgänge. Von 52 Patienten, die Phosphat zur Rezidivprophylaxe erhielten, traten neue Konkreme in 6 Fällen auf. Von den 16 Fällen mit Steinvergrößerung oder -neubildung hatten 10 einen Harnwegsinfekt.

Die Phosphattherapie wurde nur von 60 Patienten gut vertragen. 47 Patienten hatten Beschwerden von Seiten des Verdauungstraktes, davon 34 Durchfälle, 5 Magenbeschwerden, 7 Meteorismus und 1 Erbrechen. 4 Patienten klagten über Herzbeschwerden, 3 über Schmerzen im Bereich der Nieren, 1 über Kopfschmerzen und 1 über Krampfaderbeschwerden. Wegen dieser begrenzten Wirksamkeit und

häufigen, wenn auch nicht gefährlichen Nebenwirkungen halten Kollwitz, Brauer u. Kracht (59) die Phosphattherapie nur bei gehäuften Steinrezidiven und gleichzeitiger Hypercalciurie für indiziert. Ein einmaliger Steinabgang rechtfertige eine Phosphatdauertherapie jedoch nicht, zumal das Zeitintervall zwischen den Rezidiven in ihrem Krankengut von 250 Ca-Steinträgern bei ca. 4 Jahren liege.

IV. P r o b l e m s t e l l u n g

=====

Über gute klinische Erfolge mit oral zugeführten Phosphaten bei Ca-Harnsteinkranken ist mehrfach berichtet worden (s.oben).

Aufgabe dieser Arbeit war es, die Einflüsse der Phosphattherapie auf die Harnbestandteile zu untersuchen. Zu berücksichtigen waren die Ionen, die auf die Ca-Harnsteinbildung Einfluß nehmen: die Steinbildner Ca, Phosphat und Oxalat, sowie Mg und Zitrat als Harnstabilisatoren, außerdem Pyrophosphat, ein Inhibitor der Ca-Harnsteinbildung und der pH-Wert. Aus den Harnveränderungen sollten Rückschlüsse auf die Wirkungsweise der Phosphattherapie gezogen werden.

In Modellversuchen sollte ein gesunder Proband bei standardisierter Kost nach jeweils einem Leerversuch:

1. anorganisches Phosphat als Sørensen-Puffer in klinischer Dosierung von 1 - 2 g P/die oral
2. Phytin, 8,6 g/die, als organische Phosphorverbindung einnehmen.

Darauf sollten die Ergebnisse an Ca-Phosphat- und Ca-Oxalatsteinkranken bei Vollkost unter einer klinisch üblichen Phosphattherapie im Vergleich zu einer Gruppe gesunder Versuchspersonen überprüft werden.

In einem zusätzlichen Versuch war zu prüfen, ob bei einer endogen bedingten, nicht durch Phosphatgabe verursachten Phosphaturie auch gleichzeitig eine erhöhte Pyrophosphatausscheidung auftritt. Eine solche Phosphaturie kann durch Gluconsäure-Einnahme erreicht werden, die auf dem Weg über eine endogene Säuerung zu einer Stimulierung der Glandulae parathyreoideae führt (60).

C. Experimenteller Teil

=====

I. Elektrolytveränderungen im Harn unter Phosphattherapie

1. Selbstversuche:

a) Sorensen-Puffer

Versuchsanordnung und Methodik: Im Selbstversuch wurde der Harn auf Elektrolytveränderungen nach oraler Einnahme eines anorganischen Phosphatgemisches geprüft. Alle Versuche wurden im Labor (Leiter Prof. Dr. A.A. Kollwitz) der urologischen Klinik und -Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. W. Brosig) in der Zeit vom 1.3.1965 bis 1.6.1966 durchgeführt. Bei dem gesunden 25 jährigen Probanden waren anamnestisch weder Nierenleiden noch Harnsteine bekannt. Als standardisiertes Nahrungsmittel wurde die von der Firma B. Braun, Melsungen, vertriebene, einer Vollkost gleichwertige Sondennahrung, "Brauns Oral", ein gut lösliches Nährkonzentrat, verwendet.

In 500 g Brauns Oral sind enthalten:

Kohlenhydrate	280 g	<u>Mineralien</u>	
Eiweiß	107 g	Natrium	800 mg
Fett	65 g	Kalium	4535 mg
Lezithin	4 g	Calcium	1900 mg
Ballaststoffe	3 g	Magnesium	550 mg
Wasser	20 g	Chlor	1600 mg
		Phosphor *	2550 mg
<u>Vitamine</u>			
Vitamin A	3000 IE	Vitamin B ₆	1 mg
Vitamin B ₁	3 mg	Vitamin B ₁₂	1 Gamma
Vitamin B ₂	4 mg	Vitamin C	350 mg
Nikotinsäureamid	10 mg	Ergosterin	75 mg
Pantothensäure	8 mg	Vitamin E	75 mg

Außerdem: Biotin, Cholin-Inosit, Lysin, Glutathion und Folsäure.

* Die quantitative Bestimmung des Phosphats im Brauns Oral wurde freundlicherweise im Institut für Lebensmittelchemie und Lebensmitteltechnologie der Technischen Universität Berlin (Direktor Prof. Dr. Schormüller) durchgeführt.

500 g Brauns Oral, entsprechend 2250 Kal, wurden täglich in 2000 ml Wasser aufgelöst während 10 Tagen gegessen. Andere Nahrung wurde nicht zugeführt.

Die ersten 3 Versuchstage dienten als Blindversuch. Während der Versuchstage 4 - 6 wurde täglich 1 g P in Form des Sørensen-Puffers ($\text{KH}_2\text{PO}_4 + \text{Na}_2\text{HPO}_4$ im Verhältnis 1:4), der dem physiologischen Blut-pH von 7,4 entspricht, eingenommen. Vom 7. - 10. Versuchstag wurde die Phosphateinnahme auf 2 g P gesteigert. Der Harn wurde jeweils in 24-Stunden-Portionen gesammelt, während dieser Zeit im Kühlschrank bei 4°C aufbewahrt. Anschließend wurden sofort die folgenden Untersuchungen vorgenommen:

Tagesmenge, pH-Wert, spez. Gewicht,
Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium,
Zitrat, Oxalat, Phosphat und
Pyrophosphat.

Dazu dienten folgende Bestimmungsmethoden:

1. pH-Bestimmung des Harns mit dem pH-Meter der Fa. Knick, Berlin-Zehlendorf
2. Bestimmung des spez. Gewichtes des Harns mit dem Aräometer nach Vogel
3. Der Kalium-, Natrium- und Calciumgehalt des Harns wurde mit dem Flammenphotometer "Eppendorf" der Fa. Netheler & Hinz GmbH., Hamburg, bestimmt. Hierzu wurde der Harn mit aqua bidest. verdünnt, und zwar 1:20 für die Ca- und 1:200 für die Na- und K-Bestimmung.
4. Zitratbestimmung des Harns (61)

Prinzip: Nach Enteiweißung des Harns mit 10 %iger Trichloressigsäure wird das Zitrat im angesäuerten Überstand in Pentabromaceton umgewandelt, durch hinzugegebenen Petroläther extrahiert und durch Thioharnstoff wieder gelöst. Anschließend Messung im Photometer Eppendorf gegen Leer- und Eichwert.

Ausführung: 4 ml Harn wurden auf 100 ml mit aqua bidest. verdünnt, davon 2 ml mit 10 ml 10 %iger Trichloressigsäure versetzt. Nach Abzentrifugieren des feinen Niederschlages wurden 5 ml des dekantierten Überstandes mit 0,2 ml 18 n H_2SO_4 geschüttelt und im Ölbad bei 140°C auf 1 - 2 ml eingedampft. Die abgekühlte Lösung wurde mit 5 Tropfen 1 molarer KBr-Lösung und 10 Tropfen 5 %iger KMnO_4 -Lösung versetzt, dann 10 Minuten stehen gelassen und auf 10°C abgekühlt. Tropfenweise gab man nun 6 %ige H_2SO_4 solange hinzu, bis die rote Lösung farblos wurde. 2 1/2 ml Petroläther wurden in jedes der Zentrifugengläser gegeben und 10 Minuten geschüttelt. Während des folgenden Stehens trennte sich der Petroläther von der wässrigen Lösung. 2 ml des überstehenden Petroläthers wurden in ein zweites graduiertes Zentrifugenglas abpipettiert und 4 ml Thioharnstofflösung hinzugefügt. In Extrazentrifugengläsern liefen ein Leerwert mit 2 ml Petroläther und 3 mit je 2 ml Zitronensäurestandardlösung als Eich-

werte mit. Die mit der Pipette aufgesaugte wässrige Phase wurde gegen den Leerwert in einer 1 cm³-Küvette bei 436 und 578 nm Hg gemessen.

5. Oxalatbestimmung im Harn (62):

Prinzip: Harn Trockensubstanz wird mit Salzsäure versetzt und zentrifugiert. Der Überstand wird alkalisiert und nach Zusatz von Calciumchlorid-Lösung erneut zentrifugiert, wobei als Niederschlag hauptsächlich Calciumoxalat entsteht, das in Schwefelsäure gelöst und mit KMnO_4 -Lösung titriert wird.

Ausführung: 1 g Trockensubstanz wurde mit 3 ml H_2O und 1 ml 3 n HCl versetzt, mehrmals geschüttelt und zentrifugiert. Der Überstand und die 2-maligen salzsauren Waschwässer wurden mit 1 ml 15 %iger CaCl_2 -Lösung und 2 n NaOH alkalisiert und bei 37°C im Trockenschrank 2 Stunden stehengelassen. Danach mehrmaliges Zentrifugieren und Nachwaschen und schließlich Lösen des Sediments in ca. 2 ml 2 n Essigsäure. Der verbleibende Niederschlag (hauptsächlich Calciumoxalat) wurde einmal nachgewaschen und zur Abtrennung anhaftender reduzierender Substanzen noch einmal wie die Ausgangssubstanz behandelt, bis die Stufe des in verdünnter Essigsäure unlöslichen Sediments abermals entstand. Dieses Sediment wurde dann nach Lösen in warmer 1 n H_2SO_4 (4ml) mit 0,01 n KMnO_4 -Lösung titriert. War der Umschlagspunkt unscharf, wurde die Bestimmung verworfen und mit einer neuen Einwaage die Fällungsreihe zur besseren Reinigung des Calciumoxalats nicht zweimal sondern dreimal durchgeführt.

6. Magnesiumbestimmung im Harn (62):

Prinzip: Überstand und Waschwässer von der Calciumoxalatfällung werden zur Magnesiumbestimmung mit $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ -Lösung versetzt. Der Niederschlag (MgNH_4PO_4) wird in HCl gelöst und damit die Mg-Bestimmung nach der Titangelbmethode durchgeführt. Die Messung des stabilisierten Mg-Lackes erfolgt im Spektralphotometer gegen Reagentienleerwert.

Ausführung: 1 g Trockensubstanz wurde im Muffelofen bei 600 - 650°C verascht, der Rückstand in 20 ml einer 2 n HCl gelöst. 5 ml dieser salzsauren Ausgangslösung wurden mit NH_4OH neutralisiert und im folgenden mit 2 n Ammoniumoxalatlösung angesäuert. Daran schloß sich das Abzentrifugieren, Dekantieren, Nachwaschen mit 1 %iger NH_4OH an. Der Überstand und Waschwässer der Calciumoxalatfällung wurden zur Mg-Bestimmung mit 1 ml $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ versetzt und mit Ammoniak auf pH 6 eingestellt. Zur vollständigen Fällung des MgNH_4PO_4 wurde ein Zeitraum von 12 Stunden angesetzt. Der Niederschlag wurde ohne waschen zu werden in 1 n HCl gelöst und mit aqua bidest. auf 25 ml aufgefüllt. Von dieser Lösung wurden 0,5 ml mit 5,5 ml aqua bidest. gemischt und davon 5 ml zur Bestimmung des Mg nach der Titangelbmethode (63) benutzt. Man gab 5 ml dieser Lösung in ein 10er Kölbchen, dazu 1 ml Polyvinylalkohol, 1 ml Titangelblösung und füllte bis zur Marke 10 mit 7,5 %iger NaOH auf. Die Messung des stabilisierten Mg-Lackes erfolgte bei 546 m μ in 50 mm Küvetten im Spektralphotometer Eppendorf gegen Reagentienleerwert. Eine Eichkurve aus MgNH_4PO_4 lief mit. Abgelesen wurde auf der Eichkurve dann in Gamma Magnesium.

7. Phosphatbestimmung des Harns (64):

Prinzip: Umwandlung von anorganischem Phosphat mit Molybdänsäure zu Phosphormolybdänsäure, die zu niederen blaufärbten Molybdänmischoxiden reduziert wird.

Ausführung: Der 10 Minuten unter mehrfachem Schütteln bei 60°C im Wasserbad erhitzte Harn wurde nach dem Abkühlen 1:100 verdünnt. Je 1 ml dieser Verdünnung wurde in ein 10 ml-Kölbchen pipettiert und nacheinander versetzt mit:

0,4 ml n/10 H₂SO₄

0,8 ml 2,5 %igem Ammoniummolybdat

0,4 ml Reaktionsgemisch.

Nach Auffüllen mit aqua bidest. wurde umgeschüttelt und nach 30 Minuten die Extinktion bei 578 mm Hg-Filter in einer 1 cm³ Küvette im Photometer Eppendorf abgelesen. Es liefen ein Blindwert (mit 1 ml aqua bidest.) und 3 Eichwerte gleicher Höhe (mit 1 ml Phosphor-Standardlösung) mit.

8. Pyrophosphatbestimmung im Harn (37,51)

Prinzip: Von der mit Harn beschickten Anion-Austauscher-Säule wird zuerst das Orthophosphat mit n/20 HCl eluiert. Dann erfolgt die Elution des Pyrophosphats nach Zugabe von 1 n HCl, das hydrolysiert und als Orthophosphat nachgewiesen wird.

Ausführung: Glassäulen wurden zunächst mit ca. 3 cm Glaswolle beschickt. Darüber wurde der 1:3 mit aqua bidest. verdünnte Ionenaustauscher Dowex 1 X 10, mesh 100 - 200 ca. 22 cm hoch angefüllt, und mit Puffertitrisol pH 5 (Merck) durchgespült.

Der Harn wurde mit konzentrierter HCl auf pH 5 eingestellt, 2 Minuten gekocht und auf Zimmertemperatur wieder abgekühlt. Hier-von wurden 10 ml mit aqua bidest. auf 50 ml im Meßkolben ver-dünnt. 5 ml dieser Verdünnung wurden in die Säule gegeben, die Säule anschließend mit 20 ml aqua bidest. nachgespült. Durch 100 ml 1/20 n HCl wurde das Orthophosphat eluiert und verworfen. Nachspülen mit aqua bidest. Danach wurde das Pyrophosphat mit 1 n HCl in 3 Fraktionen zu je 8 ml in graduierten Reagenzgläsern aufgefangen und 30 Minuten im Wasserbad gekocht. Hierbei erfolgte die Hydrolyse des Pyrophosphats zu Orthophosphat. Nach dem Ab-kühlen auf Zimmertemperatur fand die übliche Phosphatanalyse statt, nur daß anstatt der Harnverdünnung die gesamten 8 ml der einzelnen Fraktionen in ein Meßkölbchen von 10 ml Inhalt gegeben wurden. Da die Extinktionswerte sehr niedrig lagen, mußten Küvettenfehler bei der Messung unbedingt ausgeschaltet werden. Die von den 3 Fraktionen addierten Extinktionswerte entsprachen der Pyrophosphatmenge pro ml Harn. Anschließend wurde die Säule gereinigt:

1. 50 ml 2 n NaOH

2. 20 ml aqua bidest.

3. 50 ml 2 n HCl

4. Nachspülen mit aqua bidest. bis das Eluat nicht mehr sauer war

5. Beladen der Säule mit 10 ml Puffer-Titrisol pH 5, wobei noch etwas Pufferlösung über dem Ionenaustauscher stand.

T a b e l l e I: Sørensen-Puffer, Phytin, Brauns Oral, gesunde Versuchspersonen
(Versuchs-Ergebnisse in mg/die)

Versuchs- Nr.	Tag	Med.	Dos.	Harn- menge (ml)	spez. Gew.	pH	Zitrat	Phos- phat-P	Pyro- phos- phat-P	Mg	Oxa- lat	Ca	K	Na
1	1.	Ø		850	1023	5,4	391	869	4,3	119	17	193	3800	2627
(Mei)	2.	Ø		715	1030	5,4	431	749	3,6	123	9	253	3089	651
	3.	Ø		755	1028	5,7	534	1005	5,7	90	5	303	4523	279
4.		Sørensen- Puffer	1 g P	840	1030	5,8	571	1286	6,3	69	19	239	4687	428
5.		"	1 g P	1030	1024	6,2	718	1584	6,4	96	15	238	5099	597
6.		"	1 g P	960	1026	6,3	660	1377	5,3	63	12	190	3744	1171
7.		"	2 g P	1050	1025	7,5	609	1444	7,0	69	11	183	4600	1963
8.		"	2 g P	1144	1025	6,8	722	1659	11,6	63	14	156	4118	2860
9.		"	2 g P	1080	1027	6,6	540	1532	8,3	49	12	140	3629	2970
10.		"	2 g P	930	1027	6,4	506	1296	8,4	15	15	124	3292	2483
2	1.	Ø		1150	1022	6,2	783	1006	3,0	121	6	283	7866	3519
(Mei)	2.	Ø		930	1022	6,0	756	1107	2,5	98	4	268	7924	1600
3.		Phytin	2 g P	800	1024	6,1	680	1018	4,7	55	5	98	5952	1536
4.		"	2 g P	830	1020	6,9	789	1790	5,8	51	5	90	6076	2058
5.		"	2 g P	880	1029	6,9	982	1708	6,1	40	5	105	6917	2517
6.		"	2 g P	905	1027	6,9	979	1697	7,7	81	5	99	7276	2425
7.		"	2 g P	950	1025	6,9	950	1615	4,8	113	3	122	4332	3382

b) Phytin^R (Ciba)

Versuchsordnung und Methodik: Die gleiche gesunde Versuchsperson wie im 1. Versuch nahm während einer Woche täglich 500 g Brauns Oral in 2000 ml Wasser aufgelöst zu sich bei sonstiger Nahrungskarenz. An den jeweiligen 24-Stunden-Sammelharn-Portionen wurden sofort die im 1. Versuch angegebenen Untersuchungen durchgeführt.

Nach 2 Blindversuchstagen wurden 5 Tage lang 8,6 g Phytin^R/die der Fa. Ciba, entsprechend etwa 2 g P, eingenommen.

Ergebnisse: (Tabelle I Nr. 2)

1. Anstieg des pH-Wertes von 6,1 auf 6,9.
2. Anstieg der Zitratausscheidung um etwa 200 mg.
3. Anstieg der Orthophosphat-P-Ausscheidung um ca. 500 mg.
4. Anstieg der Pyrophosphat-Ausscheidung um 100 % auf durchschnittlich 5,9 mg/die.
5. Abfall der Ca-Ausscheidung um mehr als 50 %.
6. Abfall der Mg-Ausscheidung um ca. 40 %.
7. Keine Veränderung der Oxalat-Ausscheidung.
8. Geringer Anstieg der Na-Ausscheidung.
9. Keine wesentlichen Veränderungen des Kaliums.

Eine Zunahme der Harnstabilität läßt sich errechnen:

1. Erhöhung des Quotienten (24)

Pyrophosphat *

Ca x Orthophosphat

um das 3,7 fache gegenüber dem Leerwert.

2. Der Quotient (29) Ca x Orthophosphat *

Mg x Ziträt x Pyrophosphat

ist unter Phytin um ca. 60 % gegenüber dem des Leerwertes erniedrigt.

3. Anstieg des Quotienten (40) Pyrophosphat *

Ca x Oxalat

auf das 5,6 fache des Leerwertquotienten.

* Auf die Veränderungen dieser Quotienten unter der Phosphattherapie soll im Abschnitt "Diskussion der experimentellen Untersuchungen" näher eingegangen werden.

2. Versuche an Ca-Harnsteinkranken und gesunden Kontrollpersonen

Fälle: (Die in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen den in den Tabellen aufgeführten Versuchsnummern)

1. (Mei, Nr. 1 - 3, 16) 25 jährige gesunde männliche Versuchsperson ohne persönliche und familiäre Harnsteinanamnese.
2. (Kra, Nr. 4, 13) 32 jährige gesunde männliche Versuchsperson ohne persönliche und familiäre Harnsteinanamnese.
3. (Mü, Nr. 5) 45 jährige gesunde männliche Versuchsperson ohne persönliche und familiäre Harnsteinanamnese.
4. (Rie, Nr. 6) 54 jähriger Patient: 1945 Hämaturie, kein Steinabgang. 1965 wurde durch Nephrotomie ein Beckenstein links entfernt: Steinanalyse: Calcium-Oxalat.
5. (Gla, Nr. 7) 20 jähriger Patient mit Spontanabgang eines kleinen Calcium-Oxalatkonkrementes aus dem linken Nierenbecken vor 4 Jahren. Am 23.7.1965 wurde ein Calcium-Oxalat-Stein links durch Pyelolithotomie entfernt.
6. (Gro, Nr. 8) 39 jähriger Patient: Schlingenextraktion eines linksseitigen Harnleitersteins 1960; seitdem Spontanabgang von 6 ca. reiskorngroßen Calcium-Oxalat-Steinen aus dem rechten und linken Nierenbecken. 1965 röntgenologisch rechts 1 - 2 Kelchsteine und links 3 Kelchsteine in der oberen, 2 in der mittleren und 2 in der unteren Kelchgruppe von jeweils Stecknadelkopf- bis Reiskorngröße sichtbar.
7. (Neu, Nr. 9) 52 jähriger Patient. Anamnese: 1945 erstmals Nierenkolik; seither 5 bis 6 Steinabgänge von ca. Linsengröße, immer von links.
August 1965 Ureterolithotomie links wegen eines Calcium-Oxalat-Steines.
8. (Hüb, Nr. 10) 60 jähriger Patient. Anamnese: vor 8 Jahren Blasenstein vom Hausarzt geknackt.
Am 29.7.1965 Hämaturie nach Katheterisierung. Bei einer überkastaniengroßen Prostata mit knotiger drüsiger und diffuser fibromuskulärer Hyperplasie lag eine geringe herdförmige chronische Entzündung des Blasenhalses und ein kirschgroßer Blasenstein vor, dessen chemische Analyse außen Calciumphosphat und innen Calciumoxalat ergab. Nach Abklingen der subfebrilen Temperaturen wurde am 11.8.1965 die prophylaktische doppelsei-

tige Vasektomie und am 1.9.1965 die transvesikale Prosta-
tektomie durchgeführt. Außerdem Behandlung des Harnwegsinfektes
mit Antibiotika. Komplikationsloser postoperativer Verlauf.

9. (Kut, Nr. 11) 58 jähriger Patient: Anamnese: 1931 Spontan-
abgang eines Calciumphosphatsteines von rechts, seitdem recidi-
vierende Spontanabgänge von Konkrementen. Am 12.7.1965 statio-
näre Behandlung wegen Blasensteines: 20.7.1965 Sectio alta und
Keilexzision, außerdem Entfernung eines Phosphatsteines. Am
13.8.1965 Entfernung eines Phosphatsteines durch Pyelotomie;
ein etwa erbsgroßes Konkrement blieb zurück.

10. (Pia, Nr. 12) 46 jähriger Patient: Anamnese: Nach einem
Verkehrsunfall vor 2 Jahren mit zentraler Hüftluxation und
Beckenfrakturen wurden nach 4 monatiger Immobilisation 2 erbs-
große prävesikale Harnleitersteine rechts, Nierenkelchsteine
rechts, 1 Nierenbeckenstein links und Kelchsteine links fest-
gestellt.

Am 12.1.1965 Pyelolithotomie links, 18.6.1965 Nephrolithotomie
rechts. Die Steinanalyse lautete jeweils Calciumphosphat.

11. (Mor, Nr. 14) 56 jähriger Patient: 1964 erstmals Nieren-
schmerzen rechts; 1965 mehrmals Nierenkoliken rechts. Am 12.11.65
Pyelolithotomie rechts mit Entfernung eines größeren und eines
kleineren Calcium-Oxalat-Steines.

12. (Fra, Nr. 15) 44 jähriger Patient: 1951 und 1953 Koliken
ohne Steinabgang. 1960 Koliken rechts und links. Oktober 1965
Harnleiterverschlußstein rechts, der operativ entfernt wurde,
Analyse: Calciumphosphat.

a) Reducto^R (Fa. Temmler)

Versuchsanordnung und Methodik: Es wurde bei 5 Ca-Oxalat-Stein-
kranken, 2 Ca-Phosphat-Steinkranken und 3 gesunden Versuchspersonen der 24 Stunden-Sammelharn über 7 Tage ebenso untersucht
wie im ersten Versuch, doch erhielten die Probanden nicht Brauns
Oral, sondern Vollkost.

Nach 2 Blindversuchstagen wurde Reducto^R der Fa. Temmler gegeben,
und zwar in steigender Dosierung, wie von der Firma empfohlen:

Am 3. Tag 3 x 1 Dragee, dann 3 x 2 Drag., 4 x 2 Drag., 5 x 2 Drag. und am 7. Versuchstag ebenfalls 5 x 2 Drag. Reducto^R hat folgende Zusammensetzung:

1 Dragee enthält 0,2 g P (360 mg Na₂HPO₄ und 602 mg KH₂PO₄).

Der pH-Wert beträgt 6,4.

Ergebnisse: (Tabelle II - VI, Nr. 3 - 12)

Die Resultate waren unter Vollkost nicht so gleichmäßig wie im 1. Versuch unter Standardkost. Die Veränderungen bei den 3 Versuchsg. ppen (Gesunde-Ca-Oxalatsteinkranke-Ca-Phosphatsteinkranke) waren jedoch gleichsinnig:

1. Anstieg der Phosphatausscheidung im Harn mit Ausnahme eines Ca-Oxalatsteinkranken (Nr. 6).
2. Deutlicher Anstieg der Pyrophosphatausscheidung mit Ausnahme von 2 Ca-Oxalatsteinkranken (Nr. 6 u. 10). In der Höhe der Pyrophosphatausscheidung war zwischen den 3 Gruppen kein Unterschied ersichtlich. Lediglich bei einem Ca-Phosphatsteinkranken (Nr. 10) war die Pyrophosphatausscheidung mit weniger als 2,0 mg P/die sehr gering.
3. Ein starker Abfall der Ca-Ausscheidung fand sich nur in 5 von 10 Fällen: 3 Ca-Oxalatsteinkranken (Nr. 6, 8, 9) und 2 Ca-Phosphatsteinkranken (Nr. 11 und 12), ein geringerer in 4 weiteren Fällen: 3 Gesunde (Nr. 3, 4 und 5) und 1 Ca-Oxalatsteinkranker (Nr. 10). Bei einem Patienten (Nr. 7, Ca-Oxalatsteinkranker) verharrte die Ca-Ausscheidung auf sehr hohen Werten.
4. Ein starker Abfall der Mg-Ausscheidung wurde ebenfalls nur in 5 Fällen (3 Oxalatsteinkranke, 2 Ca-Phosphatsteinkranke) beobachtet. In den übrigen 5 Fällen (3 Gesunde, 2 Oxalatsteinkranke) war der Mg-Abfall nicht so ausgeprägt.
5. Die pH-Werte lagen im Bereich von 5,5 bis 7,0. Lediglich 1 Ca-Oxalatsteinkranker (Nr. 10), bei dem ein Harnwegsinfekt bekannt war, zeigte auffallend hohe pH-Werte. Die pH-Werte verschoben sich leicht zum Basischen, überschritten den Neutralpunkt jedoch nicht.
6. Die Zitrat Ausscheidung war uneinheitlich. Eine Tendenz zu erhöhter Ausscheidung war ersichtlich. Nur in einem Fall (Nr. 6) war die Zitrat ausscheidung erniedrigt.

7. Die Oxalatausscheidung war unverändert.

8. Natrium, Kalium und die Harnmenge zeigten auch hier keine interpretierbaren Veränderungen.

Im allgemeinen bestand zwischen Phosphat- und Pyrophosphatausscheidung nur insofern eine grobe Parallelität, als keine gegenläufigen Veränderungen festzustellen waren. Eine sichere Relation zwischen der Höhe der Phosphat- und Pyrophosphatwerte ließ sich nicht aufstellen. Im Gegensatz zum 1. Versuch stieg die Orthophosphatausscheidung im Harn mehr oder weniger kontinuierlich an. Die Pyrophosphatausscheidung fiel in mehreren Fällen zum Versuchsende wieder etwas ab.

b) Phos 256 (Versuchspräparat der Fa. Madaus)

Versuchsanordnung und Methodik: Es wurde bei je einem Ca-Oxalat- und Ca-Phosphatsteinkranken sowie einer gesunden Kontrollperson der 24-Stunden-Sammelharn unter Vollkost 7 Tage lang wie im 3. Versuch untersucht. Da in den früheren Untersuchungen keine Veränderung der Oxalatausscheidung gefunden worden war, wurde auf die Oxalatbestimmung verzichtet. Nach 2 Blindversuchstagen erhielten die Versuchspersonen jeweils täglich 6 g Phos 256, ein Versuchspräparat der Fa. Madaus von folgender Zusammensetzung: 4,2 g Phos 256 enthalten 1 g P in Form des Sørensen-Puffers ($1 \text{ mol KH}_2\text{PO}_4 + 4 \text{ mol Na}_2\text{HPO}_4$; pH 7,4).

Ergebnisse: (Tabelle VII und VIII, Nr. 13 - 15)

Es bestanden keine wesentlichen Unterschiede zum Ergebnis des 3. Versuches bis auf die pH-Werte, die wegen der höheren Alkalität des Präparates (pH 7,4 anstatt 6,4) bei allen Versuchspersonen einen Anstieg zeigten, aber immer im sauren Bereich blieben. Parallel dazu fand sich bei dem gesunden Probanden (Nr. 13) und dem Ca-Oxalatsteinkranken (Nr. 14) ein Anstieg der Zitratausscheidung. Bei dem Ca-Phosphatsteinkranken war die Zitratausscheidung etwa gleich hoch. Die Pyrophosphat- und Phosphatausscheidung waren bei dem Ca-Oxalatsteinkranken (Nr. 14) nicht erhöht, hingegen fielen Calcium und Magnesium im Harn stark ab. Bei dem gesunden Probanden und dem Ca-Phosphatsteinkranken (Nr. 15) wurde nur ein mäßiger Abfall von Ca und Mg im Harn beobachtet. Natrium und Kalium waren bei allen Probanden der oralen Zufuhr entsprechend im Harn vermehrt.

T a b e l l e II: Reducto, Vollkost, gesunde Versuchsperson

Versuchs- Nr.	Tag	Med.	Dos.	Harn- menge (ml)	spez. Gew.	pH	Zitrat	Phos- phat-P	Pyro- phos- phat-P	Mg	Oxa- lat	Ca	K	Na
3	1.	Ø		850	1027	6,3	724	1190	4,0	99	3	153	4460	4540
(Mei)	2.	Ø		1790	1014	6,4	1056	1351	6,7	101	4	132	4975	3500
3.		Reducto	0,6 g P	1060	1029	6,7	938	1622	7,2	129	4	175	6550	5250
4.		"	1,2 g P	890	1031	6,7	900	1852	6,9	109	5	130	4700	6050
5.		"	1,6 g P	1270	1023	6,4	836	2095	9,5	113	4	152	6500	7324
6.		"	2,0 g P	950	1031	6,6	915	2260	9,5	99	4	112	6440	6550
7.		"	2,0 g P	820	1030	7,0	739	1718	5,8	71	5	113	5640	5560
4	1.	Ø		650	1026	5,7	683	500	3,4	74	8	211	2672	3335
(Kra)	2.	Ø		850	1029	6,0	989	680	3,9	109	13	275	1955	4794
3.		Reducto	0,6 g P	900	1032	5,4	1108	984	4,5	111	11	356	1080	4968
4.		"	1,2 g P	870	1031	6,4	945	1185	4,6	43	6	149	2027	5351
5.		"	1,6 g P	770	1030	6,0	926	1590	4,5	93	11	120	1856	1625
6.		"	2,0 g P	1100	1031	6,4	1239	2241	7,8	71	9	178	2453	2772
7.		"	2,0 g P	870	1028	6,0	956	1914	5,7	67	8	193	3654	6134

Tabelle III: Reducto, Vollkost, Nr. 5 gesunde Versuchsperson, Nr. 6 Calciumoxalatsteinträger

Versuchs- Nr.	Med.	Dos.	Harn- menge (ml)	spez. Gew.	pH	Zitrat	Phos- phat-P	Pyro- phos- phat-P	Mg	Oxa- lat	Ca	K	Na
5	1. Ø		970	1014	6,7	307	718	2,9	82	3	306	2357	3123
(Mu)	2. Ø		1205	1013	6,7	456	994	5,8	110	7	289	3386	2892
3.	Reducto	0,6 g P	1160	1016	6,3	580	1214	4,9	125	5	296	2564	4037
4.	"	1,2 g P	1300	1016	6,7	428	1013	9,0	87	8	185	3960	5004
5.	"	1,6 g P	1360	1026	6,3	156	901	7,3	91	3	237	2584	4243
6.	"	2,0 g P	1300	1011	6,4	371	1215	8,2	149	5	367	2934	6300
7.	"	2,0 g P	1370	1024	6,2	303	1430	4,3	86	6	218	2877	4220
6	1. Ø		1320	1020	7,5	413	866	3,1	88	7	183	2706	3868
(Rie)	2. Ø		1190	1018	5,9	491	640	5,0	84	4	149	2630	3939
3.	Reducto	0,6 g P	1160	1013	5,3	609	790	4,9	92	5	122	2622	3550
4.	"	1,2 g P	750	1021	5,3	218	656	4,7	50	7	48	1950	1628
5.	"	1,6 g P	900	1024	5,5	279	849	3,6	105	9	124	2529	2664
6.	"	2,0 g P	530	1025	5,1	182	504	1,8	46	5	66	2703	1489
7.	"	2,0 g P	900	1027	6,1	284	1074	3,8	93	6	97	2196	2538

Table IV: Reducto, Vollkost, Calciumoxalatsteinträger

Versuchs- Nr. Tag	Nied.	Dos.	Harn- menge (ml)	spez. Gew.	pH	Zitrat	Phos- phat-P	Pyro- phos- phat-P	Mg	Oxa- lat	Ca	K	Na
7 1.	Ø		1500	1015	5,9	510	1753	5,9	111	12	324	3480	4080
(Gla)2.	Ø		1520	1013	5,4	306	1623	6,6	132	12	347	3462	4894
3.	Reducto	0,6 g P	1400	1019	5,5	396	1447	6,5	125	11	277	2436	4088
4.	"	1,2 g P	1355	1021	5,7	362	1532	4,2	90	8	386	3306	4607
5.	"	1,6 g P	1750	1027	5,9	453	1803	6,6	107	6	488	4655	5705
6.	"	2,0 g P	1800	1019	5,8	554	2240	8,4	111	5	383	4158	6156
7.	"	2,0 g P	1960	1010	6,0	426	2744	11,4	99	4	188	4488	4743
3 1.	Ø		900	1021	5,8	332	827	5,0	94	5	248	1980	4428
(Gro)2.	Ø		730	1025	5,4	228	732	2,7	86	6	423	2051	3351
3.	Reducto	0,6 g P	850	1022	5,4	329	1204	3,9	115	7	286	2283	3664
4.	"	1,2 g P	1000	1024	5,9	281	1291	6,4	100	6	201	2310	5580
5.	"	1,6 g P	1400	1020	6,2	443	1418	7,8	70	2	248	2996	4914
6.	"	2,0 g P	1040	1023	5,9	303	1333	5,6	31	4	173	2766	5398
7.	"	2,0 g P	1000	1022	6,0	559	1483	6,0	73	5	174	4800	4200

Table V: Reducto, Vollkost, Calciumoxalatsteinträger

Versuchs- Nr. Tag	Med.	Dos.	Harn- menge (ml)	spez. Gew.	pH	Zitrat	Phos- phat-P	Pyro- phos- phat-P	mg	Oxa- lat	Ca	K	Na
3. 1.	Ø		1570	1016	6,4	346	740	3,4	74	6	118	2891	3740
(Heu) 2.	Ø		970	1014	5,4	304	670	3,0	74	3	110	1921	2231
3. 3.	Reducto	0,6 g P	1050	1027	5,7	433	905	3,7	86	3	130	2793	2604
4.	"	1,2 g P	930	1018	5,5	403	1209	5,0	61	3	101	2721	2300
5.	"	1,6 g P	1370	1012	5,7	175	1199	4,5	37	2	61	2770	2460
6.	"	2,0 g P	1160	1013	5,6	250	1198	4,4	18	2	42	2755	2240
7.	"	2,0 g P	1035	1012	6,1	366	1303	4,9	21	2	39	2240	2770
10. 1.	Ø		590	1020	5,8	220	778	1,8	70	3	152	1192	1949
(Hüb) 2.	Ø		855	1019	6,9	158	594	2,0	63	4	38	1470	2413
3. 3.	Reducto	0,6 g P	1145	1014	7,0	182	764	1,5	51	4	48	1626	3182
4.	"	1,2 g P	1205	1021	6,7	238	965	1,3	64	5	126	2005	4290
5.	"	1,6 g P	525	1019	8,4	79	705	1,1	16	2	18	1305	2202
6.	"	2,0 g P	1030	1018	9,0	174	1240	2,0	22	2	39	2237	4340
7.	"	2,0 g P	1390	1014	8,0	198	1818	1,4	23	2	72	2841	4750

Tabelle VI: Reducto, Vollkost, Calciumphosphatsteinträger

Versuchs- Nr.	Mod.	Dos.	Harn- menge (ml)	spez. Gew.	pH	Zitrat	Phos- phat-P	Pyro- phos- phat-P	Mg	Oxa- lat	Ca	K	Na
11	1.	Ø	1350	1019	6,1	59	667	3,2	104	4	271	2120	3740
(Kut)	2.	Ø	1970	1006	6,5	86	750	4,6	94	4	207	2128	4334
3.	Reducto	0,6 G P	1440	1012	6,1	132	773	3,8	87	4	173	2256	3271
4.	"	1,2 G P	1460	1016	6,1	129	876	4,5	99	7	175	3000	5070
5.	"	1,6 G P	1260	1012	5,8	77	899	5,9	77	4	102	2415	2617
6.	"	2,0 G P	930	1020	5,7	83	1332	4,5	80	4	108	3270	1800
7.	"	2,0 G P	1000	1019	5,6	79	1381	4,2	38	4	32	3705	1120
12	1.	Ø	1500	1013	5,7	356	881	3,5	65	2	125	2430	3810
(Pia)	2.	Ø	1300	1015	5,7	445	650	2,3	62	6	142	2210	4238
3.	Reducto	0,6 G P	1000	1012	6,2	578	828	2,6	66	7	137	2570	4410
4.	"	1,2 G P	1360	1017	6,3	646	1165	10,5	20	5	121	3264	4978
5.	"	1,6 G P	1060	1011	6,4	538	967	6,6	20	4	80	2597	4155
6.	"	2,0 G P	940	1019	6,2	447	1116	5,4	23	4	95	2218	3722
7.	"	2,0 G P	950	1022	5,5	499	1199	5,1	27	4	75	3306	3097

Tabelle VII: Phos 256, Vollkost, Nr. 13 gesunde Versuchsperson, Nr. 14 Calciumoxalatsteinträger
 * Morgenharn ging verloren

Versuchs- Nr.	Tag	Med.	D's.	Harn- menge (ml)	spez. Gew.	pH	Zitrat	Phos- phat-P	Pyro- phos- phat-P	Mg	Oxa- lat	Ca	K	Na
13	1.	Ø		925	1024	7,1	1233	764	3,0	55	ver-	211	2747	5162
(Mia)	2.	Ø		625	1027	5,8	500	763	2,7	66	zichtet	174	4275	2425
3.		Phos 256	1,5 g P	490*	1020	6,2	600	637	4,9	entf.		106	3352	2117
4.		"	1,5 g P	633	1032	6,1	805	910	5,7	53		133	3076	3190
5.		"	1,5 g P	970	1027	6,7	970	1228	5,5	65		221	3725	5936
6.		"	1,5 g P	983	1025	6,4	929	1253	6,7	19		212	3657	6930
7.		"	1,5 g P	852	1032	6,3	737	1161	7,4	20		192	2865	5981
8.		"	1,5 g P	775	1032	6,3	857	884	6,5	57		180	884	6371
14	1.	Ø		1075	1017	5,3	495	1122	3,4	56		277	1752	3118
(Mor)	2.	Ø		1100	1018	5,6	555	1000	3,1	68		281	1804	3102
3.		Phos 256	1,5 g P	1140	1019	5,6	571	1140	2,2	63		263	2280	3899
4.		"	1,5 g P	1086	1016	6,0	438	1262	2,2	51		182	2389	3888
5.		"	1,5 g P	1300	1021	6,4	265	1025	2,4	47		161	2340	3796
6.		"	1,5 g P	1336	1020	6,3	681	1470	1,7	59		192	2565	4649
7.		"	1,5 g P	950	1023	5,9	781	1240	0,8	24		141	1900	3325

Tabelle VIII:

Nr. 15: Phos 256, Vollkost, Calciumphosphatsteinträger
 Nr. 16: Gluconsäurelacton, Brauns-Oral, gesunde Versuchsperson

Versuchs- Nr.	Med.	Dos.	Harn- menge (ml)	spez. Gew.	pH	Zitrat	Phos- phat-P	Pyro- phos- phat-P	Mg	Oxa- lat	Ca	K	Na
15													
1.	Ø	1,5 g P	1832	1013	5,9	275	830	3,3	146	entf.	280	2913	4800
(Fra) 2.	Ø		1436	1018	5,7	345	788	3,4	89	"	267	2815	4882
3.	Phos 256												
4.	"	1,5 g P	1138	1018	5,9	132	925	4,1	20	"	174	1821	4324
5.	"	1,5 g P	2300	1016	6,1	484	1646	7,1	134	"	292	3174	10143
6.	"	1,5 g P	2336	1008	6,3	409	1774	7,0	68	"	269	2990	8223
7.	"	1,5 g P	1789	1017	6,2	322	1934	7,3	98	"	204	4222	7406
8.	"	1,5 g P	1850	1013	6,5	321	1908	5,9	97	"	198	3811	8658
15													
1.	Ø		1920	1014	6,0	696	1140	5,6	125	6	169	4301	4685
(Moi) 2.	Ø		1290	1016	5,9	774	1197	4,6	104	4	194	5031	1419
3.	Ø		1140	1019	6,0	656	1297	4,6	125	5	160	6156	456
4.	Gluconsäure-	3 x 5 g	850	1022	5,8	701	1286	5,1	131	3	150	6069	76
5.	lacton	3 x 5 g	915	1024	5,9	743	1344	4,8	165	3	165	6478	46
6.	"	3 x 5 g	950	1027	6,2	736	1496	5,0	140	3	148	5700	38
7.	"	3 x 5 g	1000	1024	6,3	1200	1538	5,9	129	3	165	5640	320
8.	"	5 x 5 g	1375	1020	6,0	1272	1908	6,8	143	4	186	5981	770
9.	"	5 x 5 g	800	1027	5,8	680	1630	5,4	126	2	146	4344	846
10.	"	5 x 5 g	1190	1019	6,1	803	1458	5,2	153	2	169	6854	262

II. Pyrophosphatausscheidung im Harn bei Phosphaturie nach Gluconsäurelactongabe im Selbstversuch

Versuchsanordnung und Methodik: Die gleiche gesunde Versuchsperson, die auch den 1. und 2. Versuch durchgeführt hatte, nahm 10 Tage lang täglich 500 g Brauns Oral in 2000 ml Wasser gelöst ein bei sonstiger Nahrungskarenz. Der jeweilige 24-Stunden-Sammelharn wurde sofort in der im 1. Versuch angegebenen Weise untersucht. Nur der Phosphatnachweis wurde in einer modifizierten Weise vorgenommen, da in vitro-Versuche ergeben hatten, daß Gluconsäure durch Reaktion ihrer Aldehydgruppe mit dem Reduktionsgemisch den Phosphatnachweis stört.

Folgende Verdünnungsreihe war hergestellt worden:

10 Reagenzgläser wurden jeweils mit 1 ml aqua bidest, angefüllt. Dann wurde in Reagenzglas I 1 ml aqua bidest., in der 1 g Gluconsäurelacton enthalten war, pipettiert. Nach gründlicher Durchmischung wurde 1 ml entnommen und Reagenzglas II zugegeben. Anschließend erfolgte wiederum gründliche Durchmischung und Abpipettieren von 1 ml Lösung in das jeweils nächste Reagenzglas. Aus Reagenzglas X wurde 1 ml Lösung verworfen. Danach wurde in jedes Reagenzglas von einer Eichlösung 1 ml mit 2 mg P als Orthophosphat gegeben. Nach Umrühren wurde aus jedem Reagenzglas jeweils 1 ml Lösung entnommen und auf den Orthophosphatgehalt in der üblichen Weise gegen Eichlösung von 1 mg P/ml untersucht. Dabei ergab sich eine geringere Extinktion der Lösungen aus den Reagenzgläsern I - VIII gegenüber dem Eichwert, wobei die Differenz abnahm, und zwischen den Lösungen aus den Reagenzgläsern IX und X und dem Eichwert gleiche Extinktionswerte ermittelt wurden.

Da nach Brosig und Hirsch (65) ca. 20 % der oral zugeführten Gluconsäure im Harn ausgeschieden werden, dürfte die im Reagenzglas VIII enthaltene Lösung von 1 mg P und ca. 4 mg Gluconsäure/ml dem während des 5. Versuchs gewonnenen Harn entsprechen. Deshalb wurde eine bestimmte Menge des Tagesharns verascht, um damit die in ihm vorhandene Gluconsäure zu zerstören, und danach wieder in Lösung gebracht.

Nach 3 Blindversuchstagen wurden über 4 Tage 3 x 5 g Gluconsäurelacton täglich eingenommen. Während der letzten 3 Tage wurde die Tagesdosis auf 5 x 5 g Gluconsäurelacton gesteigert.

Ergebnisse: (Tabelle VIII Nr. 16)

1. Der pH-Wert war nicht wesentlich verändert.
2. Anstieg der Zitratausscheidung um mehr als 100 mg/die.
3. Anstieg der Phosphat-P-Ausscheidung um durchschnittlich 450 mg/die.
4. Geringer Anstieg der Pyrophosphat-P-Ausscheidung um durchschnittlich 0,6 mg/die.
5. Anstieg der Mg-Ausscheidung um durchschnittlich 23 mg.
6. Leichter Ca-Abfall.
7. Oxalat unverändert.
8. Die Kalium- und Natriumausscheidung ließ keine Schlußfolgerungen zu. Die Natriumausscheidung lag teilweise sehr niedrig.

Der Quotient (29)

Ca x Phosphat

Mg x Zitrat x Pyrophosphat

war unter Gluconsäure um ca. $\frac{1}{3}$ gegenüber dem Leerwert erniedrigt.

III. Diskussion der experimentellen Untersuchungen

=====

Die Versuche zur Phosphattherapie des Harnsteinleidens bestätigten die Ergebnisse anderer, daß es bei standardisierter wie bei Vollkost unter der Gabe von anorganischen Phosphatpuffern und von organischen Phosphateestern zu einer verminderten Ca- und Mg-Ausscheidung (11,18-26,28,29) und zu einem Anstieg der Phosphat- und Pyrophosphatausscheidung (24,26,29,30,49) im Harn kommt. Die Pyrophosphatausscheidung im Harn unter Phytinmedikation wurde unseres Wissens erstmals gemessen. Sie stieg in gleichem Maß wie unter Orthophosphaten an. Bereits früher hatten zahlreiche Untersucher (11,12,18,19,21,31 u.a.) darauf hingewiesen, daß nach Spaltung des Phytats im Darm durch Esterasen anorganisches Phosphat zur Resorption gelangt. Polyphosphate, wie das Phytin, werden unzerspalten höchstens zu einem geringen Teil resorbiert (7). Bei gleicher Dosis bezogen auf P war eine stärkere Erhöhung des Pyrophosphats im Harn unter Phytin als unter anorganischem Phosphat nicht festzustellen. Die Pyrophosphatausscheidung im Harn scheint abhängig zu sein von der resorbierten Menge Phosphats im Darm.

Der Abfall der Ca- und Mg-Ausscheidung im Harn ist erklärbar durch die verringerte Resorption von Calcium und Magnesium im Darm, die mit dem vermehrt vorhandenen Phosphat unlösliche nicht resorbierbare Salze bilden und mit dem Stuhl ausgeschieden werden. Bei einem Patienten (Nr. 7), einem Ca-Oxalatsteinkranken mit Hypercalciurie, war kein Abfall der Ca-Ausscheidung ersichtlich. Bei insgesamt 15 Fällen wiesen 6 (5 gesunde Versuchspersonen und 1 Ca-Oxalatsteinträger) nur einen geringen Ca-Abfall im Harn auf. Dies entspricht etwa den Beobachtungen von Kollwitz, Brauer u. Kracht (59), die unter 1,6 g P/die als Orthophosphat (Reducto^R) bei 80 Patienten mit Hypercalciurie nur in 53 % der Fälle eine Senkung der Ca-Ausscheidung um mehr als 20 % im Harn sahen. Boyce, Garvey u. Goven (22) empfehlen eine Erhöhung der oralen Phosphatdosis bis zur Beseitigung der Hypercalciurie.

Bei einem Vergleich der unter gleichen Bedingungen durchgeführten Selbstversuche ist der Ca-Abfall im Harn nach Phytineinnahme signifikant höher als nach Orthophosphateinnahme. Vermutlich ist die Löslichkeit des Ca-Phytats im Darm geringer als die des Ca-Phosphats, so daß das nicht hydrolisierte Phytin eine noch größere Menge Ca bindet als Orthophosphat. Harrison u. Mellanby (15) konnten an jungen Hunden beweisen, daß Phytin nach Zusatz zum Futter seine rachitische Wirkung verlor, wenn es vorher hydrolisiert worden war.

Der Anstieg der Pyrophosphatausscheidung im Harn unter Phosphattherapie war deutlich, doch bestand keine feste Relation zwischen der Ausscheidung von Pyrophosphat und Phosphat. Allerdings ist das sicher zum Teil methodisch bedingt: Obwohl die Pyrophosphatbestimmung alle vom gleichen Untersucher in 4-fach-Bestimmungen nach der Methode von Fleisch vorgenommen wurden, waren die Ergebnisse der jeweiligen 4-fach-Bestimmungen oft gering unterschiedlich, d.h. die Methode der Pyrophosphatbestimmung ist bis zu 20 % ungenau. Eine papierchromatographische Untersuchung der Pyrophosphatfraktionen I, II und III mehrerer Säulen, die alle mit dem gleichen Harn beschickt waren, zeigte, daß bei der Elution die einzelnen Fraktionen nicht reines Pyrophosphat, sondern auch unterschiedlich kleine Mengen von Orthophosphat ent-

hielten.* Ob die geringen, zwischen 6 und 12 mg liegenden, Pyrophosphatmengen im Tagesharn wirklich imstande sind, im Harn die Ca-Oxalat- oder Ca-Phosphatlöslichkeit quantitativ wesentlich zu beeinflussen, ist nach Dulce (60) fraglich.

Während die Senkung der Ca-Ausscheidung im Harn unter der Phosphattherapie hauptsächlich für die guten klinischen Erfolge verantwortlich gemacht werden darf, ist die erniedrigte Mg-Ausscheidung im Harn unerwünscht. Nach G. Hammarsten (66,67) beeinflusst die Mg-Konzentration im Harn dessen Stabilität. So wird durch Hinzusetzen von wenigen mg% Mg zum Harn Steinkranker der vorher positiv ausgefallene Mineralisationstest an Knorpeln rachitischer Ratten negativ (27). Da die Senkung der Ca-Ausscheidung im Harn jedoch meist höher war als die des Magnesiums, veränderte sich der Quotient Ca/Mg meist nicht ungünstig. Ob ein Zusatz von Mg zur Nahrung den Abfall der Mg-Ausscheidung im Harn unter Phosphatmedikation bremsen kann, erscheint fraglich, da das Mg im Darm sofort unlösliche Phosphatsalze bilden würde.

Als günstig ist die häufig beobachtete erhöhte Zitratausscheidung im Harn zu beurteilen, über die auch Edwards u. Mitarb. (29) berichteten. Sie ist auf den hohen Natrium- und Kaliumgehalt der einzelnen Phosphatpuffer zurückzuführen, die das Säure-Basengleichgewicht im Blut und in den Tubuluszellen der Niere zur alkalischen Seite verschieben (68). Zitrat bindet das ionisierte Calcium komplex - im Harn Gesunder zu etwa 50 % - und entzieht es damit der Reaktion mit den steinbildenden Anionen Phosphat und Oxalat.

Fast ebenso häufig und parallel zum Zitratanstieg im Harn trat infolge der hohen Alkalizufuhr in den Phosphorpräparaten eine Verschiebung des Harn-pH zur alkalischen Seite ein. Da die Harn-pH-Werte unter dem Sørensen-Puffer (Phos 256, pH 7,4) im sauren Bereich blieben, ist dieser einem sauren Phosphatgemisch wie dem Präparat Reducto^R (pH 6,4) wegen der höheren Zitratausscheidung im Harn überlegen. Die Harn-pH-Werte lagen im günstigen Bereich von 5,5 - 7,0. Lediglich bei einem Ca-Oxalatsteinkranken mit einem Harnwegsinfekt (Nr. 10) war der Harn alkalisch. Im pH-Bereich von 4,8 - 5,5 besteht nach G. Hammarsten (69) die Gefahr einer acidosebedingten Hypercalciurie, außerdem könnten sich

* Diese Untersuchungen wurden freundlicherweise durch Herrn Prof. Dr.H.J. Dulce, Institut für Klinische Chemie u. klinische Biochemie der Freien Universität Berlin, durchgeführt.

Harnsäuresteine bilden. Im alkalischen Bereich könnten Phosphatsteine weiter wachsen.

Die Oxalatausscheidung veränderte sich nicht. Dies wurde unseres Wissens von uns erstmals beobachtet. Deshalb erscheint die Phosphattherapie für Ca-Oxalatsteine in theoretischer Hinsicht besonders geeignet, da die Harnstabilität durch Veränderungen von 3 Harnkonzentrationen gefördert wird, Anstieg des Pyrophosphats und Zitrats bei gleichzeitigem Ca-Abfall gegenüber nur einem negativen Faktor, Abnahme des Mg. Hingegen gesellt sich zu diesem für die Phosphattherapie der Ca-Phosphatsteine als weiterer steinbildender Faktor die Zunahme der Phosphatausscheidung im Harn.

Die Ergebnisse von 3 Ca-Oxalatsteinkranken (Nr. 6, 10 und 14) waren auffällig: Zwar war die Ca-Ausscheidung im Harn vermindert, eine erhöhte Pyrophosphatausscheidung ließ sich jedoch nicht feststellen.

Bei Nr. 6 und 14 darf infolge der nur wenig veränderten Phosphatausscheidung im Harn angenommen werden, daß die Phosphatpuffer im Darm nach Bildung unlöslicher Ca- und Mg-Salze nicht resorbiert wurden.

Bei dem letzten Ca-Oxalatsteinträger (Nr. 10) war ein chronischer Harnwegsinfekt bekannt. Hierdurch erklären sich die hohen pH-Werte. Die verminderte Zitrat Ausscheidung könnte Folge eines infektbedingten Tubulusschadens der Niere (70) oder bakterieller Zersetzung des Zitrats im Harn (71) sein. Obwohl die Phosphatausscheidung im Harn um ca. 100 % zunahm, blieb die Pyrophosphatausscheidung außerordentlich niedrig. Ob ein Tubulusschaden der Niere oder bakterielle Zersetzung für die geringe Pyrophosphatausscheidung verantwortlich gemacht werden können, ließ sich durch geeignete Literatur nicht klären.

Eine Zunahme der Harnstabilität für die Ca-Oxalat- und Ca-Phosphatkristallisation ergibt sich nach Einnahme von Orthophosphat und Phytin.

Ein Vergleich der Versuchsergebnisse des organischen Phytins mit denen der anorganischen Phosphatpuffer zeigt in qualitativer Hinsicht gleiche Veränderungen. Versucht man jedoch anhand der Ionenveränderungen die Wirksamkeit zu vergleichen und

benutzt die dafür von Fleisch (24,40) und Edwards (29) angegebenen Formeln, so muß das Phytin günstiger beurteilt werden. Die errechnete höhere Harnstabilität nach Phytin- als nach Orthophosphateinnahme ist hauptsächlich bedingt durch den stärkeren Zitratanstieg und Ca-Abfall im Harn. Man sollte jedoch nicht außer Acht lassen, daß diese Formeln nur als Faustregeln betrachtet werden dürfen und daß neben dem Pyrophosphat, Mg, Zitrat, Phosphat und Oxalat noch viele weitere Faktoren für die Harnsteinbildung zu berücksichtigen sind, wie z.B. der pH-Wert, Harnmenge, -konzentration, weitere Elektrolyte und organische Bestandteile.

In theoretischer Hinsicht ist von der Phosphattherapie bei Ca-Oxalat- und Ca-Phosphatsteinkranken ein Erfolg zu erwarten.

In einem zusätzlichen Versuch sollte geprüft werden, ob bei einer nicht alimentären, sondern endogenen Phosphaturie gleichzeitig eine erhöhte Pyrophosphatausscheidung festzustellen ist. Hierzu wurde Gluconsäure oral zugeführt. Gluconsäure ist Bestandteil des Kombucha-Schwammes, der in Laienkreisen zur Behandlung von Nierensteinen und Arteriosklerose Anwendung fand. In vitro vermag Gluconsäure Phosphatsteine bei niedrigem pH zu lösen (72). Jedoch wurde bisher nicht über Steinauflösungen nach oralen Gaben von Gluconsäure berichtet, wahrscheinlich weil eine genügend hohe Konzentration von Gluconsäure im Harn nicht zu erreichen ist. Nach Brosig und Hirsch (65) werden nur etwa 20 % der zugeführten Gluconsäure im Tagesharn ausgeschieden. Gluconsäure wird in der Urologie wegen ihrer entzündungshemmenden, harnsäuernden Wirkung angewandt.

Beim Gesunden fand sich nach Gluconsäurelacton kein Abfall des Harn-pH-Wertes, wie dies auch von Unger (73) beschrieben wurde. Es kommt aber zu einer endogenen Säuerung, die z.B. an einem Abfall des Standard-Bicarbonats im Blut gemessen werden könnte. Über eine Stimulierung der Epithelkörperchen dürfte eine Mobilisation von Knochenphosphat mit nachfolgender Phosphaturie entstehen (60). Durch einen vermehrten Knochenabbau könnte auch die erhöhte Zitratausscheidung erklärt werden, denn ca. 70 % des Körperzitrats sind im Knochen lokalisiert, der im Frischgewicht zu etwa 1 % Zitrat enthält (68). Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen hatte Unger (73) nach oraler Gluconsäurezufuhr keine ver-

mehrte, sondern eine verminderte Phosphatausscheidung im Harn gefunden. Dies könnte auf einen methodischen Fehler zurückzuführen sein: In vitro-Versuche ergaben, daß Gluconsäure konzentrationsabhängig durch Reaktion mit dem Reduktionsgemisch den Phosphatnachweis stört, so daß weniger Phosphat nachgewiesen wird als vorhanden ist. Dieser mögliche Fehler wurde durch Veraschung des Harns und Wiederauflösen vor der Phosphatanalyse ausgeschlossen.

Die Pyrophosphatausscheidung im Harn stieg leicht an, jedoch ist dieser Effekt nicht sicher und könnte im Bereich der normalen Streubreite gesehen werden. Gegenüber der stark vermehrten Phosphatausscheidung bleibt der Pyrophosphatanstieg weit zurück. Unter diesem Gesichtspunkt dürfte eine endogene Säuerung mit Gluconsäure bei Ca-Steinträgern keinen Erfolg erwarten lassen. Dennoch läßt sich infolge der erhöhten Zitrats- und Mg-Ausscheidung eine Senkung des Edwardsschen Quotienten (29) um ein $\frac{1}{3}$ errechnen. Dieser Versuch läßt vermuten, daß das unter Phosphattherapie im Harn vermehrt ausgeschiedene Pyrophosphat nicht aus den Knochen stammt.

Z u s a m m e n f a s s u n g

=====

In 4 Versuchsanordnungen wurde bei 6 gesunden Versuchspersonen, 6 Ca-Oxalatstein- und 3 Ca-Phosphatsteinkranken die Wirkung der oralen Gabe von anorganischen Phosphatpuffern: Sørensen-Puffer, Reducto^R und Phos 256 (Versuchspräparat der Fa. Madaus) und einem organischen Phosphatester, Phytin^R, auf den Harn unter Standard- und Vollkost bei der klinisch üblichen Dosierung von 1 - 2 g P/die untersucht.

Unter allen Präparaten wurden gleichsinnige Elektrolytveränderungen im Harn bei Standard- und Vollkost vorgefunden:

1. Calcium: starker Abfall im Harn in 8 Fällen (2 Gesunde, 2 Ca-Oxalatsteinkranke, 2 Ca-Phosphatsteinkranke); mäßiger Abfall in 6 Fällen (4 Gesunde, 1 Ca-Oxalat-, 1 Ca-Phosphatsteinkranker). Bei einem Ca-Oxalatsteinkranken war kein Abfall ersichtlich.
2. Magnesium: starker Abfall in 8 Fällen (2 Gesunde, 4 Ca-Oxalat-, 2 Ca-Phosphatsteinkranke); mäßiger Abfall in 7 Fällen (4 Gesunde, 2 Ca-Oxalat-, 1 Ca-Phosphatsteinkranker).
3. Phosphat: starker Anstieg in 13 Fällen, lediglich bei 2 Ca-Oxalatsteinkranken unverändert.
4. Pyrophosphat: starker Anstieg in 12 Fällen, unverändert bei 3 Ca-Oxalatsteinkranken: einem Patienten mit Harnwegsinfekt und den beiden mit unveränderter Phosphatausscheidung.
5. Oxalat: In allen Fällen unverändert.
6. Zitrat: häufig vermehrte Ausscheidung (8 Fälle).
7. pH: leichter Anstieg; der Harn war jedoch nur bei einem Patienten mit Harnwegsinfekt alkalisch.

Nach den von Fleisch (24,40) und Edwards (29) angegebenen Formeln läßt sich unter Phosphattherapie eine höhere Harnstabilität errechnen, sodaß die orale Anwendung von Phosphaten bei rezidivierenden Ca-Steinbildungen in der Niere indiziert erscheint. Die Reduzierung der Ca-Ausscheidung im Harn soll durch Laborkontrollen in regelmäßigen Zeitabständen gesichert werden. Gegebenenfalls empfiehlt sich eine Erhöhung der Dosis bis zur Beseitigung der Hypercalciurie.

In einem weiteren Versuch konnte bei einer gesunden Versuchsperson unter Standardkost bei einer durch orale Gluconsäure-lactongaben erzeugten endogenen Phosphaturie nur eine geringfügig erhöhte Pyrophosphatausscheidung im Harn beobachtet werden.

S c h r i f t t u m
=====

- (1) Posternak, M.S.: Sur la matiere phospho-organique de
réserve des plantes à chlorophylle. Procédé de prépa-
ration.
Comp. rend. de l'Acad. d. Sc. 137: 202 (1903)
- (2) Posternak, M.S.: Sur un nouveau principe phospho-
organique d'origine végétale, la Phytine.
Compt. rend. Soc. Biol. 55: 1190 (1903)
- (3) Mellanby, E.: Experimental rickets. The effect of cereals
and their interaction with other factors of diet and
environment in producing rickets.
Spec. Rep. Ser. Med. Res. Coun., Lond., no 93 (1925)
- (4) Mellanby, E.: zitiert in (10)
Spec. Rep. Ser. Med. Res. Coun., Lond., no 140 (1929)
- (5) Bruce, H.M. and R.K. Callow: Cereals and rickets. The
role of inositolhexaphosphoric acid.
Biochem. J. 28: 517 - 28 (1934)
- (6) Koehler: zitiert in (5)
Bull. Intern. Acad. Polonaise, B, 707 (1926)
- (7) Starkenstein, E.: Die biologische Bedeutung der Inosit-
phosphorsäure.
Biochem. Z. 30: 56 - 98 (1910)
- (8) Plimmer, R.H.A.: The metabolism of organic phosphorus
compounds; their hydrolysis by the action of enzymes.
Biochem. J. 7: 43 (1913)
- (9) Adler, L.: Gewinnung von Phytase aus Malz.
Biochem. Z. 75: 319 - 38 (1916)
- (10) Mellanby, E.: The rickets-producing and anti-calcifying
action of phytate.
J. Physiol. 109: 488 - 533 (1949)

- (11) Henneman, P.H. and E.L. Carroll: The suppression of urinary calcium and magnesium excretion by oral sodium phytate. *J. Clin. Invest.* 34 I: 339 - 40 (1955)
- (12) Nicolaysen, R. and L.R. Njaa: Investigations on the effect of phytic acid on the absorption of calcium, in rats, pigs and men.
Acta Physiol. Scand. 22: 246 - 59 (1951)
- (13) McCance, R.A. and E.M. Widdowson: Mineral metabolism of healthy adults on white and brown bread dietaries. *J. Physiol.* 101: 44 - 85 (1942)
- (14) Horder, Lord, C. Dodds and T. Moran: Bread: the chemistry and nutrition of flour and bread, with an introduction to their history and technology.
London, Constable (1954)
- (15) Harrison, D.C. and E. Mellanby: Phytic acid and the rickets producing action of cereals.
Biochem. J. 33 II: 1660 - 80 (1939)
- (16) McCance, R.A. and E.M. Widdowson: Mineral metabolism on dephytinized bread.
J. Physiol. 101: 304 - 13 (1942)
- (17) Keller, J.: *Urologie*.
2. Auflage: 320, Dresden u. Leipzig, Th. Steinkopf (1958)
- (18) Henneman, P.H., E.L. Carroll and F. Albright: The suppression of urinary calcium and magnesium excretion by oral sodium phytate: a preliminary report.
Ann. New York Acad. Sc. 64: 343 - 50 (1956)
- (19) Henneman, P.H., P.H. Benedict, A.P. Forbes and H.R. Dudley: Idiopathic hypercalcuria.
New Engl. J. Med. 259: 802 - 7 (1958)
- (20) Henneman, P.H., E.F. Dempsey, E.L. Carroll and F. Albright: The cause of hypercalcuria in sarcoid and its treatment with cortisone and sodium phytate.
J. Clin. Invest. 35: 1229 - 42 (1956)

- (21) Vagelos, P.R. and P.H. Henneman: Effect of sodium phytate on the hypercalcuria of acute quadriplegia due to poliomyelitis.
New Engl. J. Med. 256: 773 - 6 (1957)
- (22) Boyce, W.H., F.K. Garvey and C.E. Goven:
Abnormalities of calcium metabolism in patients with "idiopathic" urinary calculi. Effect of oral administration of sodium phytate.
J. Amer. Med. Ass. 166: 1577 - 83 (1958)
- (23) Cordonnier, J.J. and B.S. Talbot: Effect of ingestion of sodium acid phosphate on urinary calcium in recumbency.
J. Urol. 60: 316 - 20 (1948)
- (24) Fleisch, H., S. Bisaz and A.D. Care: Effect of orthophosphate on urinary pyrophosphate excretion and the prevention of urolithiasis.
Lancet 1065 - 7 (1964)
- (25) Bernstein, D.S. and R. Newton: The effect of oral sodium phosphate on the formation of renal calculi and on idiopathic hypercalcuria.
Lancet 1105 - 7 (1966)
- (26) O'Brien, M.M., I. Uhlemann and H.W. McIntosh: Urinary pyrophosphate in normal subjects and in stone formers.
Canad. Med. Ass. J. 96: 100 - 3 (1967)
- (27) Howard, J.E.: Urinary stone.
Canad. Med. Ass. J. 86: 1001 - 7 (1962)
- (28) Alveryd, A., H. Boström, B. Edgren und A. Widström:
Fosfatbehandling av hypercalcemi.
Nord. Med. 78: 1395 - 1400 (1967)
- (29) Edwards, N.A., R.G.G. Russel and A. Hodgkinson:
The effect of oral phosphate in patients with recurrent renal calculus.
Brit. J. Urol. 37: 390 - 8 (1965)

- (30) Miller, G.H., Jr.: Oral orthophosphate inhibition of induced urinary bladder calculi in the rat.
Invest. Urol. 5: 321 - 6 (1967)
- (31) Vermeulen, C.W., E.S. Lyon, W.B. Gill and W.H. Chapman: Prevention of phosphate stones by phytate, phosphate and hexametaphosphate: Experimental urolithiasis XV.
J. Urol. 82: 249 - 55 (1959)
- (32) Yendt, E.R., T.B. Connor and J.E. Howard: In vitro calcification of rachitic rat cartilage in normal and pathological human sera with some observations on the pathogenesis of renal rickets.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 96: 1 - 19 (1955)
- (33) Thomas, W.C. and J.E. Howard: Studies on the mineralizing propensity of urine from patients with and without renal calculi.
Trans. Ass. Amer. Phys. 72: 181 - 7 (1959)
- (34) Thomas, W.C., E.D. Bird and A. Tomita: Some concepts concerning the genesis of urinary calculi.
J. Urol. 90: 521 - 6 (1963)
- (35) Care, A.D. and G. Wilson: The prevention of vesical calculi in rats by the oral administration of polysodium metaphosphate.
Clin. Sci. 15: 183 - 93 (1956)
- (36) Fleisch, H.: New aspect of calcification.
Schweiz. med. Wschr. 91: 858 - 61 (1961)
- (37) Fleisch, H. and S. Bisaz: Isolation from urine of pyrophosphate, a calcification inhibitor.
Am. J. Physiol. 203: 671 - 5 (1962)
- (38) Fleisch, H.: Some new concepts on the pathogenesis and the treatment of urolithiasis.
Urol. Int. 19: 372 - 89 (1965)
- (39) Fleisch, H.: Role of nucleation and inhibition in calcification.
Clin. Orthop. 32: 170 - 180 (1964)

- (40) Fleisch, H. and S. Bisaz: The inhibitory effect of pyrophosphate on calcium oxalate precipitation and its relation to urolithiasis.
Experientia (Basel) 20: 276 - 7 (1964)
- (41) Bühner, T. and R. Reitemeyer: The inhibiting action of minute amounts of sodium hexametaphosphate on the precipitation of calcium carbonate from ammoniacal solutions.
J. Physiol. Chem. 44: 552 - 74 (1940)
- (42) Miura, M., S. Otani, M. Kodama and K. Shinagawa: Effect of several phosphates on the crystallization and crystal habit of strontium sulfate.
J. Physiol. Chem. 66: 252 - 5 (1962)
- (43) Miura, M., S. Otani, Y. Abe and C. Fukumura: The effect of tri-, tetra-, penta- and hexaphosphate on the crystallization of strontium sulfate.
Bull. Chem. Soc. Japan 36: 1091 - 3 (1963)
- (44) Dulce, H.J.: Die Phosphattherapie des Harnsteinleidens.
Urologe 4: 163 - 4 (1965)
- (45) Corsaro, G., H.S. Ritter, W. Hrubik and H.L. Stephens: Mechanism of polyphosphate threshold action.
J. Amer. Water Works A., 48: 683 (1956)
- (46) Fleisch, H. and S. Bisaz: Mechanism of calcification: inhibitory role of pyrophosphate.
Nature 195: 911 (1962)
- (47) Russel, R.G.G., N.A. Edwards and A. Hodgkinson: Urinary pyrophosphate and urolithiasis.
Lancet I: 1446 (1964)
- (48) Russel, R.G.G. and A. Hodgkinson: The urinary excretion of inorganic pyrophosphate by normal subjects and patients with renal calculus.
Clin. Sci. 31: 51 - 62 (1966)

- (49) Lewis, A.M., W.C. Thomas, Jr. and A. Tomita:
Pyrophosphate and the mineralizing potential of urine.
Clin. Sci. 30: 389 - 97 (1966)
- (50) Sommer-Tsilenis, E., G. Kallistratos und A. Timmermann:
Pyrophosphatgehalt des Harns bei Steinkrankheit.
MMW 109: 293 - 5 (1967)
- (51) Fleisch, H. und S. Bisaz: Die Pyrophosphatausscheidung
im Harn beim gesunden Menschen.
Helv. Physiol. Acta 21: 88 - 94 (1963)
- (52) Fleisch, H., S. Bisaz und A. Care: Zum Mechanismus der
Urolithiaseverhütung mittels oraler Phosphatverabreichung.
Helv. Physiol. Pharmacol. Acta 22: C 16 - 17 (1964)
- (53) Avioli, L.V., J.E. McDonald and R.A. Singer:
Excretion of pyrophosphate in disorders of bone metabolism.
J. Clin. Endocr. 25: 912 - 15 (1965)
- (54) Russel, R.G.G.: Excretion of inorganic pyrophosphate
in hypophosphatasia.
Lancet 2: 461 - 4 (1965)
- (55) McDonald, D.F. and M.O. Orallo: Dissolution of experi-
mentally induced vesical calculi in rats by sodium
phytate and sodium neutral phosphate treatment.
J. Urol. 81: 534 - 6 (1959)
- (56) Howard, J.E., W.C. Thomas, Jr., T. Mukai, R.A. Johnston,
Jr. and B.J. Pascoe: The calcification of cartilage by
urine, and a suggestion for therapy in patients with
certain kinds of calculi.
Trans. Ass. Amer. Phys. 75: 301 - 6 (1962)
- (57) Scheitlin, W.: Disk.-Bemerk. Jahresvers. Schweiz. Ges.
Urologe 1964
zit. in (59)
- (58) Pfeiffer, G.: Erfahrungsbericht über Behandlung des
Harnsteinleidens mit Reducto
Med. Mschr. 20: 476 - 8 (1966)

- (59) Kollwitz, A.A., R. Brauer u. H. Kracht: Eigene Erfahrungen mit der Phosphattherapie beim Harnsteinleiden
Urologe 6: 228 - 30 (1967)
- (60) Dulce, H.J.: Persönliche Mitteilungen
- (61) Natelson, S., J.G. Pincus, J.K. Lugovoy:
Microestimation of citric acid; a new colorimetric reaction for pentabromoacetone.
J. Biolog. Chem. 175: 745 (1948)
- (62) Dulce, H.J. und E. Taupitz: Die Löslichkeitsbedingungen von Calciumsalzen im Harn von Patienten mit Urolithiasis.
Z. Klin. Chem. 2: 59 - 64 (1963)
- (63) Orange, M. und H.C. Rhein: Microestimation of magnesium in body fluids.
J. Biolog. Chem. 189: 379 (1951)
- (64) Fiske, C. and J. Subbarow: The colorimetric determination of phosphorus.
J. Biolog. Chem. 66: 375 - 400 (1925)
- (65) Brosig, W. und H.H. Hirsch: Gluconsäure zur Steinprophylaxe.
Zsch. Urol. 50: 303 - 6 (1957)
- (66) Hammarsten, G.: Eine experimentelle Studie über Calciumoxalat als Steinbildner in den Harnwegen speziell mit Rücksicht auf die Bedeutung des Magnesiums.
1. Lunds. Universitets Årsskrift. N.F. Avd. 2. Bd. 32, Nr. 12
2. Kungl. Fysiografiska Sällskapets Handlingar N.F. Bd. 47, Nr. 12 (1937)
- (67) Hammarsten, G.: On calcium oxalate stones.
in: Butt, A.: Etiologic factors in renal lithiasis.
Kap. IV: 89 - 109 (1956)
- (68) Kny, W. und D. Mapxencar: Zitrat Ausscheidung und Harnsteinbildung.
Zschr. Urol. 58: 243 (1965)

- (69) Hammarsten, G.: Zit. in Brosig, W. u. A.A. Kollwitz:
Die medikamentöse Behandlung der Urolithiasis.
Urologe: 4: 223 - 33 (1962)
- (70) Büscher, H.K.: Sitzungsbericht Südwestdeutscher Gesellschaft für Urologie 1960
Urologe 54: 227 (1961)
- (71) Conway, N.S., A.J.L. Maitland and J.B. Rennie:
Urinary citrate excretion in patients with renal calculi.
Brit. Urol. 21: 30 - 38 (1949)
- (72) Brauer, R.: Auflösung von Harnsteinen.
Med. Diss. (1963) FU Berlin
- (73) Unger, J.: Über die Harnansäuerung zur Harnsteinprophylaxe
mit Gluconsäure und Natriummangeldiät.
Med. Diss., Frankfurt/Main (1958)

Herrn Prof. Dr. med. W. B r o s i g möchte ich für die Überlassung der Arbeit an seiner Klinik meinen besonderen Dank aussprechen.

Herrn Prof. Dr. med. A.-A. K o l l w i t z bin ich für die Hilfe bei der Durchführung und Abfassung meiner Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. med. H.-J. D u l c e für wertvolle Anregungen.

Lebenslauf

Am 6. Juli 1940 wurde ich als Sohn des Bauingenieurs Fritz Meier und seiner Ehefrau Hannchen, geb. Marschalky, zu Berlin-Spandau geboren. Nach der Schulzeit in Berlin-Spandau, die ich mit dem Abitur auf dem Altsprachlichen Zug des Kant-Gymnasiums am 2. März 1961 beendete, begann ich das Medizinstudium im SS 1961 an der FU-Berlin. Dort bestand ich nach dem WS 1961/2 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung, nach dem SS 1963 die Ärztliche Vorprüfung und am 9. März 1967 die Ärztliche Prüfung jeweils mit "Gut".

Die Medizinalassistentenzeit, die ich an berliner Kliniken verbringe, wurde unterbrochen durch eine einjährige Tätigkeit als Assistent an der Chirurgischen Universitäts-Klinik B, Zürich, in der Zeit von September 1967 bis August 1968.

VERZEICHNIS

1. Einleitung 1
2. Die Entwicklung der deutschen Literatur 2
3. Die Entwicklung der deutschen Literatur 3
4. Die Entwicklung der deutschen Literatur 4
5. Die Entwicklung der deutschen Literatur 5
6. Die Entwicklung der deutschen Literatur 6
7. Die Entwicklung der deutschen Literatur 7
8. Die Entwicklung der deutschen Literatur 8
9. Die Entwicklung der deutschen Literatur 9
10. Die Entwicklung der deutschen Literatur 10
11. Die Entwicklung der deutschen Literatur 11
12. Die Entwicklung der deutschen Literatur 12
13. Die Entwicklung der deutschen Literatur 13
14. Die Entwicklung der deutschen Literatur 14
15. Die Entwicklung der deutschen Literatur 15
16. Die Entwicklung der deutschen Literatur 16
17. Die Entwicklung der deutschen Literatur 17
18. Die Entwicklung der deutschen Literatur 18
19. Die Entwicklung der deutschen Literatur 19
20. Die Entwicklung der deutschen Literatur 20
21. Die Entwicklung der deutschen Literatur 21
22. Die Entwicklung der deutschen Literatur 22
23. Die Entwicklung der deutschen Literatur 23
24. Die Entwicklung der deutschen Literatur 24
25. Die Entwicklung der deutschen Literatur 25
26. Die Entwicklung der deutschen Literatur 26
27. Die Entwicklung der deutschen Literatur 27
28. Die Entwicklung der deutschen Literatur 28
29. Die Entwicklung der deutschen Literatur 29
30. Die Entwicklung der deutschen Literatur 30
31. Die Entwicklung der deutschen Literatur 31
32. Die Entwicklung der deutschen Literatur 32
33. Die Entwicklung der deutschen Literatur 33
34. Die Entwicklung der deutschen Literatur 34
35. Die Entwicklung der deutschen Literatur 35
36. Die Entwicklung der deutschen Literatur 36
37. Die Entwicklung der deutschen Literatur 37
38. Die Entwicklung der deutschen Literatur 38
39. Die Entwicklung der deutschen Literatur 39
40. Die Entwicklung der deutschen Literatur 40
41. Die Entwicklung der deutschen Literatur 41
42. Die Entwicklung der deutschen Literatur 42
43. Die Entwicklung der deutschen Literatur 43
44. Die Entwicklung der deutschen Literatur 44
45. Die Entwicklung der deutschen Literatur 45
46. Die Entwicklung der deutschen Literatur 46
47. Die Entwicklung der deutschen Literatur 47
48. Die Entwicklung der deutschen Literatur 48
49. Die Entwicklung der deutschen Literatur 49
50. Die Entwicklung der deutschen Literatur 50
51. Die Entwicklung der deutschen Literatur 51
52. Die Entwicklung der deutschen Literatur 52
53. Die Entwicklung der deutschen Literatur 53
54. Die Entwicklung der deutschen Literatur 54
55. Die Entwicklung der deutschen Literatur 55
56. Die Entwicklung der deutschen Literatur 56
57. Die Entwicklung der deutschen Literatur 57
58. Die Entwicklung der deutschen Literatur 58
59. Die Entwicklung der deutschen Literatur 59
60. Die Entwicklung der deutschen Literatur 60
61. Die Entwicklung der deutschen Literatur 61
62. Die Entwicklung der deutschen Literatur 62
63. Die Entwicklung der deutschen Literatur 63
64. Die Entwicklung der deutschen Literatur 64
65. Die Entwicklung der deutschen Literatur 65
66. Die Entwicklung der deutschen Literatur 66
67. Die Entwicklung der deutschen Literatur 67
68. Die Entwicklung der deutschen Literatur 68
69. Die Entwicklung der deutschen Literatur 69
70. Die Entwicklung der deutschen Literatur 70
71. Die Entwicklung der deutschen Literatur 71
72. Die Entwicklung der deutschen Literatur 72
73. Die Entwicklung der deutschen Literatur 73
74. Die Entwicklung der deutschen Literatur 74
75. Die Entwicklung der deutschen Literatur 75
76. Die Entwicklung der deutschen Literatur 76
77. Die Entwicklung der deutschen Literatur 77
78. Die Entwicklung der deutschen Literatur 78
79. Die Entwicklung der deutschen Literatur 79
80. Die Entwicklung der deutschen Literatur 80
81. Die Entwicklung der deutschen Literatur 81
82. Die Entwicklung der deutschen Literatur 82
83. Die Entwicklung der deutschen Literatur 83
84. Die Entwicklung der deutschen Literatur 84
85. Die Entwicklung der deutschen Literatur 85
86. Die Entwicklung der deutschen Literatur 86
87. Die Entwicklung der deutschen Literatur 87
88. Die Entwicklung der deutschen Literatur 88
89. Die Entwicklung der deutschen Literatur 89
90. Die Entwicklung der deutschen Literatur 90
91. Die Entwicklung der deutschen Literatur 91
92. Die Entwicklung der deutschen Literatur 92
93. Die Entwicklung der deutschen Literatur 93
94. Die Entwicklung der deutschen Literatur 94
95. Die Entwicklung der deutschen Literatur 95
96. Die Entwicklung der deutschen Literatur 96
97. Die Entwicklung der deutschen Literatur 97
98. Die Entwicklung der deutschen Literatur 98
99. Die Entwicklung der deutschen Literatur 99
100. Die Entwicklung der deutschen Literatur 100

Druck:

ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e. V.

DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE

1 Berlin 33, Garystr. 45

